



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**FARMACOGENÉTICA APLICADA AO TRATAMENTO DA
FIBROMIALGIA**

Trabalho submetido por
Ana Margarida Ramalheira Saial
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FARMACOGENÉTICA APLICADA AO TRATAMENTO DA FIBROMIALGIA

Trabalho submetido por
Ana Margarida Ramalheira Saial
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Doutora Ana Clara Ribeiro

novembro de 2017

Aos meus queridos pais, por todo o amor e apoio incondicional...

Agradecimentos

Aos meus Pais, por todo o apoio incondicional que me deram não só durante estes últimos 5 anos, mas ao longo da minha vida. Por sempre me apoiarem nas minhas decisões, por estarem ao meu lado quando mais precisei e terem acreditado em mim.

Aos meus Avós Paternos, por serem as minhas estrelas brilhantes no Céu.

Aos meus Avós Maternos, por sempre terem acreditado em mim.

Um enorme obrigada à minha orientadora, Professora Doutora Ana Clara Ribeiro, por todo o apoio, dedicação e profissionalismo ao longo deste tempo. Não podia ter escolhido melhor orientadora.

À minha amiga de infância, Joana Carvalho, por ter estado presente e mantermos esta amizade desde o berço.

À minha segunda casa, AEISCSEM, por me terem proporcionado os melhores 3 anos de curso, onde fiz amigos que levo comigo para a vida, onde passei os meus melhores anos. Por todas as noites mal dormidas, pelas reuniões intermináveis, mas que também foram esses momentos que me permitiram alcançar todos os meus sonhos.

À minha afilhada de coração, Lara, por ter sido uma pessoa que em tão pouco tempo se tornou tão especial e ter estado ao meu lado nos momentos de maior pressão.

À minha amiga e confidente, Joana Videira, porque me acompanhou do primeiro ao último ano e que será das pessoas que vou levar para a vida.

Aos meus amigos que cresceram comigo nestes 5 anos, Beatriz, Carolina, Cavacas, Francisco, Joana, João, Leonardo, Miguel, Rita, Roberto e Rui, porque juntos conseguimos tornar os nossos sonhos realidade.

A todos o meu sincero Obrigada!

Resumo

A Fibromialgia (FM) é considerada uma doença reumática que se caracteriza por apresentar um processo de sensibilização central, que afeta predominantemente o sexo feminino. De diagnóstico difícil o que dificulta a sua identificação e caracterização. Contudo existem diversos fatores que podem estar envolvidos no aparecimento da FM.

Esta patologia é caracterizada por apresentar uma vasta sintomatologia em que se inclui: dor crónica, fadiga, rigidez, ansiedade e alterações no sono.

Na terapêutica farmacológica da FM recorre - se a diversas classes de fármacos que permitam o alívio dos sintomas. Há que ter em consideração que o principal objetivo será inibir a recaptção da serotonina (5 - HT) e da noradrenalina (NA), uma vez que as mesmas são responsáveis pela transmissão da dor.

Para complementar a terapêutica farmacológica recorre - se à terapêutica não farmacológica nomeadamente à prática de terapias alternativas, exercício físico, terapia cognitivo - comportamental (TCC) e educação do doente, de modo a que se aliviem os sintomas das pessoas e permita assim melhorar a qualidade de vida das mesmas.

É necessário que o aconselhamento da terapêutica farmacológica seja individualizado pelo que se recorre ao estudo da farmacogenética. Esta constitui uma área de investigação, que permite a análise das variações genéticas aquando da administração de um fármaco permite avaliar a maneira de como cada pessoa irá responder a cada fármaco e qual o seu metabolismo.

Nesse sentido, a aplicação da farmacogenética à múltipla variedade farmacológica usada na terapêutica em FM é muito complexa. Os fármacos mais utilizados são metabolizados por enzimas de metabolização de fase I nomeadamente as CYP em que se destacam as CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6. Por vezes numa determinada população existe predominância de um determinado metabolismo. A investigação nas variações destes genes são as de maior importância para o tratamento da FM.

Palavras - chave: Fibromialgia; Farmacogenética; Gene; Sintomatologia

Abstract

The Fibromyalgia (FM) is considered a rheumatic disease which is characterized by presenting a process of central sensitiveness and affects predominantly the female sex. It has a difficult diagnosis, which makes it hard to identify and characterize it. However, there are still several things which may be involved in the appearance of the FM.

This pathology is characterized by presenting a vast symptomatology which includes: chronic pain, fatigue, rigidity, anxiety and sleeping changes.

In the FM pharmacological therapy one can appeal to medicines that may cause symptom relief. We must consider that the main goal is to stop the serotonin (5 - HT) and noradrenalin (NA) capture, as they are the main responsible for transmitting pain.

To complement the pharmacological therapy one can appeal to non-pharmacological therapy, such as practicing alternative therapies, physical exercise, cognitive- behavior therapy (TCC) and patient teaching to relieve the person's symptoms and improve their life quality.

It is necessary that the pharmacological therapy advising is individualized and that's why people appeal to the genetics medicine study. This is an investigation area which allows the genetic variation analysis when administrating medicines, it allows to evaluate the way each person will respond to each medicine and how is their metabolism.

Thus, using the genetic medicine to the enormous pharmacological variety used in the FM therapy is very complex. The most used medicines are metabolized by enzymes of phase I metabolism such as CYP in which we can emphasize the CYP1A2, CYP2C19 and the CYP2D6. Sometimes, in a specific population there is the predominance of a specific metabolism. The investigation in the variation of these genes is of mayor importance in the FM treatment.

Keywords: Fibromyalgia; Pharmacogenetics; Gene; Symptomatology

Índice

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	8
Lista de abreviaturas	9
I. Introdução.....	11
II. Fibromialgia.....	13
II.1. Epidemiologia	15
II.2. Fisiopatologia.....	17
II.2.1. Via Serotonina	19
II.2.2. Via Noradrenalina.....	21
II.2.3. Recetores da Serotonina.....	23
II.2.3.1. 5 - HT1A	23
II.2.3.2. 5 - HT2A.....	24
II.2.3.3. 5 - HT3 antagonista.....	25
II.3. A Dor Crónica.....	25
II.4. Diagnóstico	27
II.5. Sinais e Sintomas	32
III. Terapêutica Não Farmacológica	35
III.1. Exercício Físico	36
III.2. Ioga, Tai Chi	37
III.3. Acupunctura.....	38
III.4. Educação do doente	39
III.5. Terapia Cognitivo - Comportamental (TCC)	39
IV. Terapêutica Farmacológica	41
IV.1. AINEs e Aspirina	42
IV.2. Antidepressivos	43
IV.2.1. Antidepressivos Tricíclicos	44
IV.2.2. Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs)	45
IV.2.3. Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSNs)	46
IV.3. Anticonvulsionantes/Antiepilépticos	48

IV.4. Relaxantes Muscular	50
IV.5. Opióides	51
V. Farmacogenética	53
V.1. Enzimas de Metabolização Fase I.....	55
V.1.1. CYP1A2.....	57
V.1.2. CYP2C19.....	58
V.1.3. CYP2D6.....	59
VI. Conclusão	63
VII. Referências Bibliográficas	67

Índice de figuras

Figura 1 - Prevalência mundial da FM.	17
Figura 2 - Transmissão de uma resposta rápida através de um neurónio mielinizado. ...	18
Figura 3 - Processamento do estímulo nervoso.	19
Figura 4 - Síntese da 5 - HT.	20
Figura 5 - Ciclo da 5 - HT.	21
Figura 6 - Síntese da NA.	22
Figura 7 - Ciclo da NA.	22
Figura 8 - Recetores de 5 - HT.	23
Figura 9 - Análise das consequências da dor crónica na qualidade de vida das pessoas.	27
Figura 10 - Presença dos pontos musculares sensíveis no corpo.	28
Figura 11 - Diagnóstico diferencial para a FM.	31
Figura 12 - Pontos utilizados na Acupuntura.	38
Figura 13 - Mecanismo de ação dos AINEs.	42
Figura 14 - Mecanismo de ação dos ISRSs.	46
Figura 15 - Estrutura química da Duloxetina.	47
Figura 16 - Estrutura química do Milnaciprano.	48
Figura 17 - Local de ligação da Pregabalina nos canais de cálcio voltagem dependente.	49
Figura 18 - Estrutura química da Pregabalina.	50
Figura 19 - Estrutura química da Ciclobenzaprina e da Amitriptilina.	50
Figura 20 - Estrutura química do Tramadol.	52
Figura 21 - Diferentes tipos de Metabolizadores.....	56
Figura 22 - Metabolismo da Amitriptilina.....	61

Índice de tabelas

Tabela 1 - Mecanismos patológicos da FM.....	17
Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da FM segundo a ACR.....	27
Tabela 3 - Sintomas da FM.	32
Tabela 4 - Conselhos para melhorar o sono.	35
Tabela 5 - Alterações nas enzimas de metabolização e atividade	58
Tabela 6 - Alterações nas enzimas de metabolização, atividade e frequência.	59
Tabela 7 - Alterações nas enzimas de metabolização e atividade.	61

Lista de abreviaturas

5 - HT: Serotonina

5 - HTP: 5 - Hidroxitriptofano

5 - HTT: Transportador da Recaptação da Serotonina

ACR: American College of Rheumatology

AD: Antidepressivo

ADT: Antidepressivo Tricíclico

AMA: American Medical Association

ANA: Anticorpos Antinucleares

AINEs: Anti - inflamatórios não Esteróides

APED: Associação Portuguesa para o Estudo da Dor

AR: Artrite Reumatóide

CFIDS: Síndrome da Disfunção Imunológica por Fadiga Crónica

COX: Ciclooxygenase

CPK: Creatina Fosfoquinase

Dopa: Di - Hidroxifenilalanina

DRGE: Refluxo Gastroesofágico

DTM: Distúrbio Temporomandibular

EULAR: The European League Against Rheumatism, Liga Europeia Contra o Reumatismo

FDA: Food and Drug Administration

FIQ - P: Questionário de Impacto da Fibromialgia em versão Portuguesa

FM: Fibromialgia

GABA: Ácido Gaba - Aminobutírico

IASP: International Association for the Study of Pain

ICD: Classificação Internacional de Doenças

IRSNS: Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

ISRSs: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

jFMS: Síndrome da Fibromialgia Juvenil

LCR: Líquido Cefalorraquidiano

LES: Lúpus eritematoso sistémico

MI: Metabolizadores Intermédios

ML: Metabolizadores Lento

MN: Metabolizadores Normais

MU: Metabolizadores Ultra - Rápidos

NA: Noradrenalina

NMDA: N - metil D - Aspartato

OA: Osteoartrite

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: Proteína C Reativa

RLS: Síndrome das pernas inquietas

SNC: Sistema Nervoso Central

SNP: Sistema Nervoso Periférico

SS: Escala de severidade dos sintomas

TCC: Terapia Cognitivo - Comportamental

TPH: Triptofano

VMAT: Transportador de Monoaminas Vesiculares

VS: Velocidade de Sedimentação dos Eritrócitos

WPI: Índice de dor generalizada

I. Introdução

A escolha do presente tema “Farmacogenética aplicada ao Tratamento da Fibromialgia” para a elaboração desta monografia deveu - se principalmente a duas razões. A primeira porque ainda é um tema que, por vezes, não é muito abordado apesar de haver cada vez mais pessoas que sejam afetadas por esta patologia. No entanto para além desta, a principal razão que me motivou a esta escolha, foi sem dúvida, devido ao fato de a minha mãe sofrer de FM. Para deste modo conseguir entender um pouco das dificuldades que atravessa no seu quotidiano e quais são as suas limitações.

A FM é considerada uma doença com determinada complexidade que nem sempre é possível chegar a um diagnóstico concreto. Existem ainda, uma infinidade de questões que estão por ser respondidas, acrescido ao fato de não haver uma terapêutica que seja específica, ao contrário do que acontece com a maioria das patologias.

Nesta monografia, o objetivo é abordar a FM aplicada à farmacogenética. Assim vamos caracterizar os genes que têm um papel crucial na terapêutica aplicada a esta patologia. Abordaremos também os aspetos da doença, epidemiologia, fisiopatologia e sintomatologia.

Para a realização desta monografia, recorreu - se a pesquisa bibliográfica, nas bases de dados PubMed, B-on, Science Direct, BioMed Central e PharmGKB. A pesquisa foi realizada tanto em Português como em Inglês, em que se recorreu a algumas palavras - chaves como: “*fibromyalgia*” concomitantemente com “ *genetics*”, “*treatment*”, “*pharmacogenetics*”, “*pharmacogenomics*”, “*syndrome*” e “*epidemiology*”.

Por último, e não menos importante, será feita uma referência a terapêutica não farmacológica que permita deste modo complementar a terapêutica farmacológica.

II. Fibromialgia

A FM devido à sua grande prospeção que apresenta e ao fato de afetar cada vez mais pessoas, passou a ser reconhecida como uma doença (Latorre-Santiago & Torres-Lacomba, 2017).

Esta é considerada como uma desordem heterogênea devido à sua grande variabilidade de sinais e sintomas. (Thieme, Mathys, & Turk, 2017)

A FM é uma doença, ainda pouco conhecida, no entanto já é considerada a terceira doença reumática mais comum, a seguir à osteoartrite (OA) e à artrite reumatóide (AR), pelo que o seu diagnóstico é principalmente baseado nos sintomas. O seu tratamento e acompanhamento por parte dos profissionais de saúde ainda não estão bem definidos, mas acabam por ser benéficos para ajudar as pessoas nomeadamente no início da doença. (Ángel García, Martínez Nicolás, & Saturno Hernández, 2016; Bai et al., 2014; Clauw, 2014) Aproximadamente 20% das pessoas que sofrem de AR também sofrem de FM. (Chakr et al., 2016)

Os seus sintomas encontram - se cada vez mais esclarecidos pelos profissionais de saúde o que permite a compreensão por parte de familiares, amigos e colegas de trabalho o que facilita a vida dos pacientes. (Schaefer et al., 2016)

A FM, tal como já foi referido, é considerada uma doença reumática, em que uma das suas principais características é a presença de uma dor crónica mais precisamente uma dor músculo - esquelética generalizada e persistente, que envolve um pouco todo o corpo. (Sauer, Kemper, & Glaeske, 2011) Sendo considerada uma doença não degenerativa, não auto imune e não inflamatória. Não é considerada uma variante da artrite, uma vez que não se apresenta relacionada com a inflamação das articulações. (Arnold et al., 2008; Barsante Santos et al., 2010; Wallace & Wallace, 2003)

De acordo, com a Classificação Internacional de Doenças (ICD), aprovada em 1990 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), a FM inclui - se na Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (ICD - 10), como parte integrante das doenças do sistema osteomuscular e tecido conjuntivo, nomeadamente como um distúrbio de dor sendo classificado como M79, isto porque, se classifica como transtorno dos tecidos moles. (Romeyke, Noehammer, Scheuer, & Stummer, 2017; Saúde, 1993)

A FM, corresponde a uma doença reumática que afeta os tecidos moles. A própria denominação de FM deriva do latim da combinação de quatro termos: *fibro* (tecido fibroso), *myo* (tecido muscular), *algos* (dor) e *ia* (condição). (Wallace & Wallace, 2003)

Existem vários sintomas que estão posteriormente associados à FM como: ansiedade, rigidez muscular, distúrbios do sono, fadiga e depressão que irão afetar a vida da pessoa e dos seus familiares mais próximos. (Barsante Santos et al., 2010; Padín Galea, Fernández-Aceñero, & de la Fuente, 2017; S., J., P., & R., 2012; Shipley, 2010) Sendo que os mais frequentes são o distúrbio do sono e a perturbação afetiva. (Pain, 2008)

Considera - se a FM uma desordem no processamento central da dor e sensibilização à mesma, em que pode produzir respostas aumentadas a estímulos dolorosos, hiperalgesia, ou respostas dolorosas a estímulos que em situações normais não provocariam dor, alodinia. (Chinn, Caldwell, & Gritsenko, 2016; Clauw, 2009; Y. H. Lee & Song, 2016)

Muitos investigadores consideram que o fator chave para decodificar a complexidade da FM é o Sistema Nervoso Central (SNC). (Wierwille, 2012)

Apesar de haver alguns médicos que continuem a tratar a FM como uma doença que se limita ao sistema músculo - esquelético, tal não é correto pois também causa comprometimento cerebral e da medula espinhal. (Jay & Barkin, 2015; M. Syndrome, 2004)

Existe ainda o caso de a FM poder surgir por estar relacionada com outros distúrbios do sistema imunológico, como AR, OA, trauma psicológico, dor lombar, lúpus eritematoso sistémico (LES), espondilite anquilosante ou o Síndrome de Sjögren. (Bennett, 2016; Chinn et al., 2016; Fan et al., 2017; Pain, 2008)

De acordo, com um estudo realizado numa amostra de pessoas com FM, a prevalência de AR e LES é respetivamente 5.2% e 1.7%, em que este último apresenta uma prevalência mais baixa que a FM no geral. (Jiao et al., 2015)

Como foi referido uma das principais características da FM é a dor, as pessoas não a sentem sempre da mesma maneira, pelo que nalguns dias pode ser mais localizada enquanto noutros ser mais generalizada e até pode ir diminuindo ao longo do dia, assim como também pode ser influenciada com as alterações climáticas. (Grady et al., 2002)

Ainda é frequente em algumas pessoas que apresentam FM estar associada a síndrome do intestino irritável, síndrome da bexiga irritável e Síndrome da Disfunção

Imunológica por Fadiga Crônica (CFIDS). Em que nesta última apresentam uma fadiga excessiva sem que a mesma seja aliviada por repouso. (Cleere, 2010)

De considerar que existem alguns fatores de risco para a FM tais como: idade, fatores genéticos, infecções, stress, distúrbios do sistema nervoso e distúrbios do sono. (Buskila, Atzeni, & Sarzi-Puttini, 2008; Hakim, Keer, & Grahame, 2010) No entanto, considera-se que os fatores de risco que apresentam maior evidência são o histórico familiar da doença e ser do sexo feminino.

Existem vários agentes infecciosos que aparecem associados ao desenvolvimento da FM nomeadamente a Hepatite C, VIH, Hepatite B, Doença de Lyme e Vírus de Epstein-Barr. Existem evidências da prevalência destas infecções em pessoas que sofrem de FM, mas ainda é necessário a realização de mais estudos para se confirmar a associação. (Buskila et al., 2008; Clauw, 2009)

Na América do Norte e na Europa, a FM foi caracterizada como sendo um distúrbio crónico incapacitante devido ao fato de comprometer as atividades desempenhadas pelas pessoas. (Barsante Santos et al., 2010)

II.1. Epidemiologia

É recorrente ao longo da história da Medicina surgirem algumas doenças que por serem desconhecidas eram tratadas com alguma ignorância, o mesmo aconteceu com a FM.

As primeiras evidências médicas retomam ao século XVI, mais precisamente a 1592, altura em que surgem os primeiros relatórios em que se faz referência à FM. (Hakim et al., 2010)

A partir de 1904 a FM ganhou as primeiras designações como “Fibrosite”, “Reumatismo Muscular”, “Mielastenia” e “*tender lady syndrome*”. Só em 1976 é que foi introduzido pela primeira vez o termo de FM passando a descrever os seus sinais e sintomas com maior precisão. (Clauw, 2009; Heymann et al., 2017; Mccarberg & Clauw, 2009)

Em 1987 a American Medical Association (AMA) considerou que a FM era uma doença que causava incapacidade física e em 1990, o American College of Rheumatology (ACR) publicou pela primeira vez, os critérios que permitiriam a

classificação da FM. O mesmo reconhecimento ocorreu por parte da OMS em 1992. (Latorre-Santiago & Torres-Lacomba, 2017)

A FM afeta tanto homens como mulheres e ainda crianças, no entanto apresenta maior prevalência no sexo feminino. (Te, Derry, Pj, & Ra, 2017) Estima - se que possa afetar entre 2 - 8% da população mundial, aproximadamente cerca de 10 milhões de pessoas, no entanto estas percentagens podem ser alteradas de acordo com outros estudos realizados por diferentes investigadores e até pelas associações consultadas. Em média a população europeia que é afetada por FM ronda os 2.5%. (Figura 1) (Ángel García et al., 2016; Clauw, 2014; Ofluoglu et al., 2005; Poole & Siegel, 2016; Salaffi et al., 2016)

Como foi referido a FM acaba por afetar todas as classes etárias incluindo as crianças e adolescentes. A síndrome da fibromialgia juvenil (jFMS) afeta cerca de 25% das crianças. Estes apresentam sintomas como os da FM, nomeadamente dor, ansiedade, fadiga e rigidez. Que acabam por influenciar a sua adolescência pois nalguns casos a dor é de tal maneira forte que os impede de realizar as atividades próprias de uma criança/adolescente. (Offenbächer et al., 2016)

Alguns estudos referem que a população nos Estados Unidos que é afetada por FM pode rondar os 5 milhões de adultos, metade da população mundial afetada. (Wierwille, 2012)

De acordo, com vários estudos, mostra que o sexo feminino apresenta uma prevalência entre 7 - 10x superior do que em relação ao sexo masculino e que podem apresentar maior prevalência durante os anos de fertilidade e menopausa, no entanto, a FM aparece em todas as faixas etárias. (Barsante Santos et al., 2010; Pain, 2008; Waylonis & Heck, 1992)

Como já referido, o sexo feminino acaba por ser o mais afetado e como tal, acaba por ter maior dificuldade em realizar as suas atividades diárias pelo que necessitam de maior assistência. (Poole & Siegel, 2016)

A FM apresenta uma prevalência de aproximadamente 80% no sexo feminino, nomeadamente em idades entre os 43 - 60 anos. (George, 2016) Por sua vez, a AR apresenta uma prevalência entre 0.5 - 2% no sexo feminino com idade acima dos 15 anos. (Ofluoglu et al., 2005)

Comparativamente à AR, a FM apresenta menor taxa de mortalidade e mobilidade nas pessoas. Apesar de ambas, terem um impacto negativo na qualidade de vida das pessoas. (Ofluoglu et al., 2005)



Figura 1 - Prevalência mundial da FM. Adaptado de (Marques, Santo, Berssaneti, Matsutani, & Yuan,

II.2. Fisiopatologia

A FM ainda não apresenta uma causa clara no que diz respeito ao seu aparecimento pelo que existem diversos modelos fisiopatológicos propostos para se conseguir chegar a uma resposta, relaciona - se assim com alterações genéticas, psicológicas, nervosas, hormonais e ambientais. (Latorre-Santiago & Torres-Lacomba, 2017; Pain, 2008)

Assume - se a existência de mecanismos patológicos (Tabela 1), por trás da dor crónica e dos respetivos sintomas da FM, sendo eles:

Tabela 1 - Mecanismos patológicos da FM. Adaptado de (Wierwille, 2012)

Mecanismos Patológicos

- Sensibilização do SNC
 - Disfunção das vias de dor inibitória descendente
- Sensibilização do sistema nervoso periférico (SNP)
 - Libertação de mediadores inflamatórios
- Irregularidade endócrina no eixo Hipotálamo - Hipófise - Adrenal
 - Irregularidades nos neurotransmissores

Apesar de existirem todos estes mecanismos patológicos na base da fisiopatologia da FM considera - se o mais importante e que possa causar maior impacto seja a elevada sensibilidade do SNC. (Jay & Barkin, 2015)

Na FM, os neurónios do SNC, tornam - se demasiado sensíveis pelo que a sensação de dor que até pode ser aguda acaba por se prolongar e tornar - se crónica. Inicia - se assim ao mesmo tempo, um ciclo de feedback negativo, em que é inibida a supressão da sensação de dor. (Wierwille, 2012)

A transmissão da informação é realizada através de fibras de vários tipos em que a presença de mielina e o seu diâmetro irá influenciar a transmissão do impulso nervoso. Existem diversos neurotransmissores que são fundamentais na transmissão da dor. (Marcus et al., 2009)

A dor é transmitida através dos neurónios mais precisamente de neurónios com axónios do tipo A δ e C. Os primeiros permitem uma transmissão rápida uma vez que apresentam mielina estando assim relacionados com uma dor aguda. Enquanto os axónios do tipo C permitem uma transmissão da resposta mais lenta uma vez que não possuem mielina pelo que estão relacionados com uma dor crónica. (Figura 2) (Marcus et al., 2009)

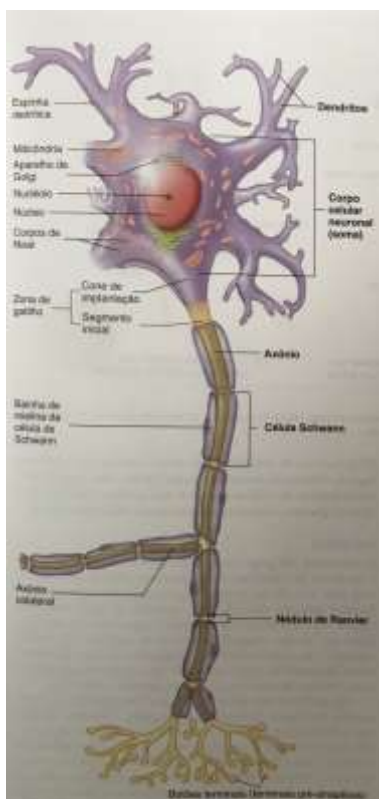


Figura 2 - Transmissão de uma resposta rápida através de um neurónio mielinizado. Adaptado de (Seeley, et al. 2008)

Existem dois tipos de vias: as ascendentes e as descendentes. Porém as vias descendentes do cérebro ajudam a modular a dor através da 5 - HT, NA e liberação de opiídeos. Enquanto as vias ascendentes transmitem a informação, neste caso da dor, ao cérebro. (Figura 3) (Marcus et al., 2009)

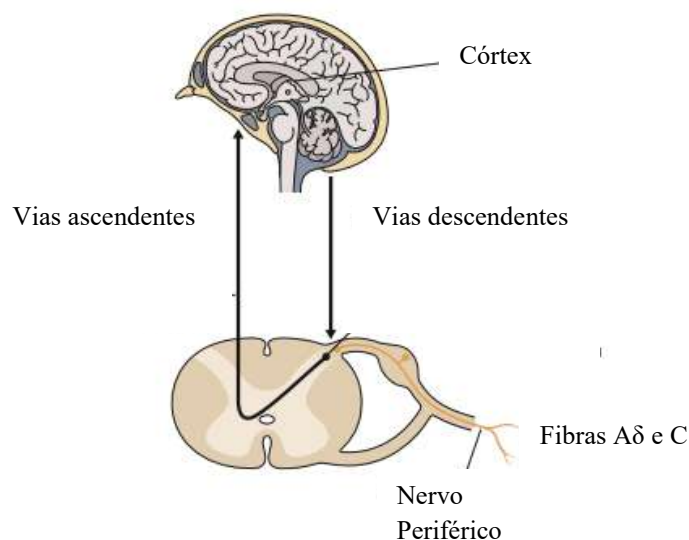


Figura 3 - Processamento do estímulo nervoso. Adaptado de (Marcus et al., 2009)

As pessoas com FM, apresentam ainda reduzida atividade no sistema nervoso simpático e parassimpático o que pode estar relacionado com mudanças e perturbações no equilíbrio. (Jay & Barkin, 2015) Como referido anteriormente, pessoas com FM apresentam déficit de 5 - HT e NA pelo que se torna necessário aumentar os respetivos níveis nas pessoas que sofram desta patologia.

II.2.1. Via Serotonina

A serotonina também comumente conhecida por 5 - HT ou por 5 - Hidroxitriptamina é considerada um neurotransmissor responsável por regular os sintomas depressivos, os padrões de sono e de bem-estar, assim como, de inibir a dor. (Olivier, Van Wijngaarden, & Soudijn, 1997; Wierwille, 2012)

A 5 - HT encontra-se predominantemente no trato gastrointestinal, no sangue e no SNC. Embora a 5 - HT esteja presente na maioria da dieta a maior parte é metabolizada antes de atingir a corrente sanguínea. (O'Mahony, Clarke, Borre, Dinan, & Cryan, 2015)

A síntese da 5 - HT ocorre em paralelo com a da NA porém o percurso da 5 - HT é o triptofano (TPH). (O'Mahony et al., 2015) Este por sua vez é convertido a 5 - Hidroxitriptofano (5 - HTP) por ação da enzima triptofano hidroxilase. De seguida o 5 - HTP é descarboxilado a 5 - HT por uma enzima aminoácido descarboxilase. (Figura 4) (Rang et al., 2012)

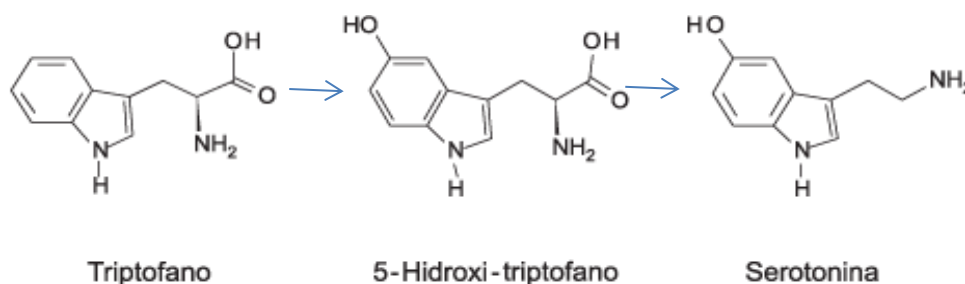


Figura 4 - Síntese da 5 - HT. Adaptado de (Rang et al., 2012)

Após a síntese, a 5 - HT é transportada através do transportador de monoaminas vesiculares (VMAT) do citoplasma para o interior de vesículas sinápticas, sendo armazenada nestas, antes de ser libertada na fenda sináptica. De seguida, a neurotransmissão é iniciada com um potencial de ação no neurónio pré - sináptico que permite a fusão das vesículas, no entanto este processo é dependente de Ca^{2+} . Posteriormente na sinapse a 5 - HT pode interagir tanto com os recetores pré - sinápticos como pós - sinápticos. Na fenda sináptica a 5 - HT irá ser removida pelos transportadores da recaptação da serotonina (5 - HTT) e devolvida ao neurónio pré - sináptico. (Figura 5) (Dwarkasing et al., 2016)

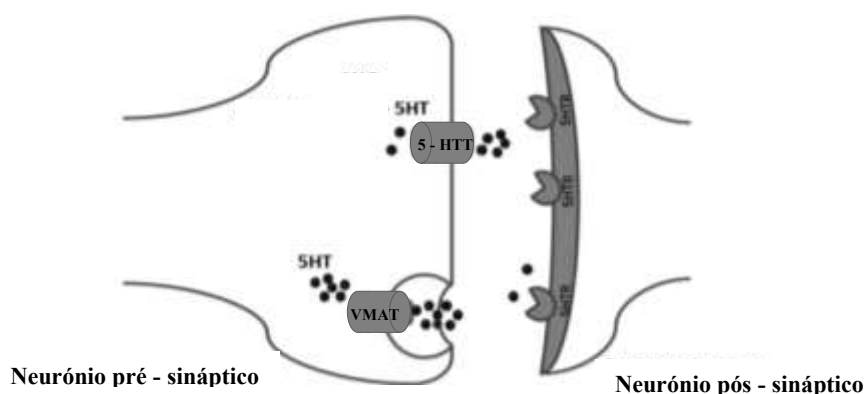


Figura 5 - Ciclo da 5 - HT. Adaptado de (Dwarkasing et al., 2016)

II.2.2. Via Noradrenalina

A NA é considerada uma catecolamina tal como a adrenalina e a dopamina. (Rang et al., 2012)

A NA encontra-se envolvida em processos de vasoconstrição e vasodilatação sendo considerada um transmissor que é libertado pelas terminações nervosas simpáticas. (Rang et al., 2012)

A síntese da NA apresenta como percurso a L - tirosina que é considerada um aminoácido aromático que se encontra nos fluídos corporais e é captado pelos neurónios adrenérgicos. Por sua vez, a tirosina hidroxilase é uma enzima que catalisa a conversão da tirosina em di - hidroxifenilalanina (Dopa), esta etapa é considerada limitante. De seguida, a dopa é convertida pela dopa descarboxilase em dopamina, sendo esta posteriormente convertida em noradrenalina pela dopamina β - descarboxilase. (Figura 6) (Rang et al., 2012)

A NA por sua vez é armazenada no interior das vesículas sinápticas juntamente com ATP e outros produtos sendo posteriormente libertada na fenda sináptica consoante os estímulos recebidos. (Rang et al., 2012)

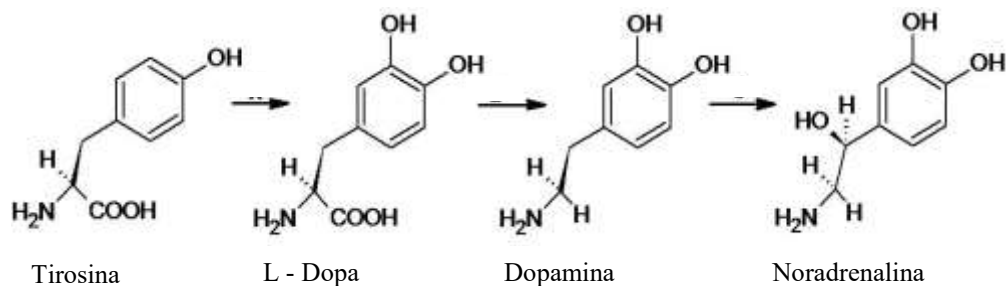


Figura 6 - Síntese da NA. Adaptado de (Rang et al., 2012)

A liberação da NA, após a sua síntese, ocorre de modo muito semelhante ao da 5-HT. Porém a NA é armazenada em vesículas sinápticas juntamente com ATP e posteriormente libertada aquando de um potencial de ação, na fenda sináptica. Tal como na 5-HT este processo é dependente de Ca^{2+} . A sua recaptação ocorre por meio de recetores adrenérgicos. (Figura 7) (Rang et al., 2012)

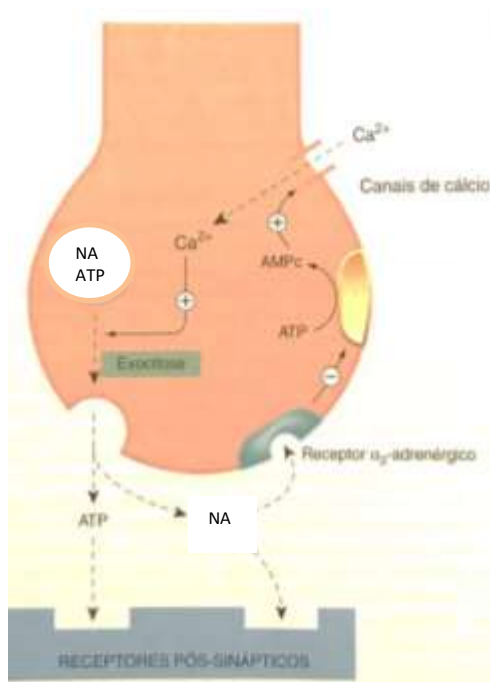


Figura 7 - Ciclo da NA. Adaptado de (Rang et al., 2012)

II.2.3. Recetores da Serotonina

Os recetores são fundamentais para regular o nível de 5 - HT na fenda sináptica. Atualmente são conhecidos cerca de 14 subtipos de recetores de 5 - HT, encontrando - se divididos em 7 categorias. O recetor 5 - HT3 está associado a um canal iónico enquanto os recetores de 5 - HT1-7 estão acoplados a proteína G e ainda os transportadores de 5 - HT. (Figura 8) (Olivier et al., 1997; Roth, 2006)

Os recetores de 5 - HT apresentam um papel fundamental relativamente à FM pois alguns deles permitem regular a dor, melhorar o humor e comportamento das pessoas.

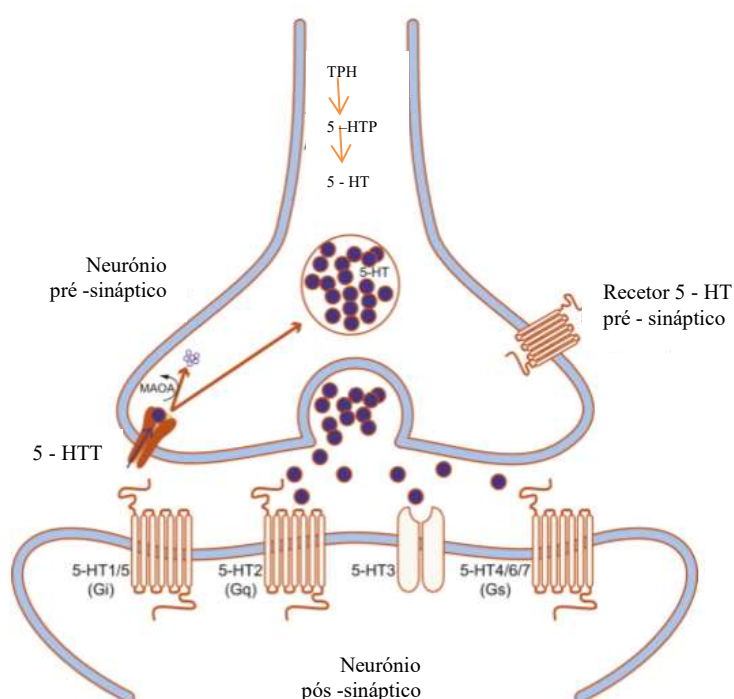


Figura 8 - Recetores de 5 - HT. Adaptado de (Calcagno, Lobatto, Robson, & Millon, 2016)

II.2.3.1. 5 - HT1A

O recetor 5 - HT1 encontra - se acoplado a uma proteína G associada à superfície citoplasmática da membrana celular. Por sua vez, a proteína G permite a tradução do sinal do recetor ativado para a molécula efetora resultando deste modo na ativação ou inibição da molécula mensageira ou na modulação do canal iónico. (Olivier et al., 1997)

Estes recetores atuam sobretudo como recetores pré - sinápticos inibitórios. Este subtipo de recetor apresenta um papel importante no cérebro pelo que está associado ao humor e ao comportamento. (Rang et al., 2012)

O gene do recetor 5 - HT1A localiza - se no cromossoma 5 mais precisamente no braço longo deste cromossoma, 5q11.2-q13. (Roth, 2006)

Por vezes o tratamento da FM passa por aumentar os níveis de 5 - HT, uma vez que existe défice e como tal ativar os recetores 5 - HT1A que são inibidores da dor. (J. N. Ablin & Buskila, 2013)

Contudo o recetor 5 - HT1A apesar de ser considerado um inibidor da dor, também permite a regulação do humor e do sono. (O'Mahony et al., 2015)

II.2.3.2. 5 - HT2A

O recetor 5 - HT2A é responsável pela regulação do sono assim como de prevenção de alucinações e regulação do comportamento. (O'Mahony et al., 2015)

O gene do recetor 5 - HT2A localiza - se também no braço longo porém é no cromossoma 13, nomeadamente na posição 13q14 - q21, encontra - se distribuído nos tecidos centrais e periféricos. A região de codificação do recetor 5 - HT2A inclui 7 polimorfismos num único nucleótido em que faz parte o T102C e C516T, em que ocorre a substituição da timina por citosina no primeiro enquanto no segundo há a substituição da citosina pela timina. (Roth, 2006)

De acordo com um estudo realizado ao polimorfismo T102C do 5º gene no recetor 5 - HT2A, em pessoas com FM, descobriu - se que estes apresentavam uma diminuição do genótipo T/T e por conseguinte um aumento do genótipo T/C e C/C. (Webster & Belfer, 2016)

II.2.3.3. 5 - HT3 antagonista

Os recetores 5 - HT3 encontram - se ligados a canais iónicos enquanto todos os outros recetores estão acoplados à proteína G. (Roth, 2006)

Enquanto os recetores 5 - HT1A e 5 - HT2A permitem inibir a dor, o inverso ocorre com o recetor 5 - HT3 pois o mesmo irá surtir o efeito contrário. Como tal, no caso do tratamento da FM é importante usar o antagonista dos recetores 5 - HT3 para se conseguir inibir a dor. (J. N. Ablin & Buskila, 2013; O'Mahony et al., 2015)

Os antagonistas dos recetores de 5 - HT3 são considerados inibidores competitivos potentes e seletivos para o recetor 5 - HT3, sendo que são metabolizados por diferentes tipos de enzimas do citocromo P450. (Spa, 2002)

II.3. A Dor Crónica

A dor pode ser dividida em dois tipos: a dor aguda que apresenta uma duração inferior a 3 meses, sendo considerada de curta duração, ou em dor crónica em que a duração da mesma varia entre 3 - 6 meses. (Nicholson, 2011)

A dor, mais precisamente, a dor crónica, é um dos sintomas mais frequentes em pessoas que sofrem de diversas doenças reumáticas, nomeadamente de FM. («Acta Reumatológica Portuguesa», 2013)

Pode ser dividida em várias categorias, a dor crónica, nomeadamente, dor miofascial, mecânica e neuropática. Através de exames físicos é permitido distingui-las. A dor crónica é caracterizada por apresentar os “tender points” que são considerados pontos sensíveis, em determinadas zonas do corpo, que se tornam dolorosos através da palpação quando são submetidos a uma força superior a 4kg. (Marcus, Cope, Deodhar, & Payne, 2009)

Por sua vez, a dor crónica acaba por ser um fator limitante no quotidiano das pessoas, dado que as impede de realizar as suas atividades com naturalidade afetando desse modo, a sua qualidade de vida pelo que é necessário a adoção de medidas para alívio da mesma. (Rice, 2008)

Uma vez que, a dor crónica apresenta uma capacidade limitante na vida das pessoas acaba por ser considerada uma das doenças mais dispendiosas para os países em desenvolvimento. (Harstall & Ospina, 2003)

Pode ainda provocar alterações fisiopatológicas do sistema imunitário, endócrino e nervoso do indivíduo. De acordo, com estudos realizados nos EUA e no Reino Unido, sugeriram que cerca de 10 - 11% da população sofre deste mesmo sintoma. A dor crónica apresenta maior prevalência no sexo feminino relativamente ao sexo masculino. (Clauw & Crofford, 2003)

A mesma encontra - se muitas vezes relacionada com outros fatores como fadiga, dificuldade de memória e de locomoção, pelo que dá assim origem a outras síndromes associadas, nomeadamente a FM. Contudo existem alguns fatores que predispõem para o desenvolvimento da dor, tais como, idade, história familiar, classe social assim como o tipo de trabalho que realiza. (Clauw & Crofford, 2003)

Segundo a *International Association for the Study of Pain* (IASP) “a dor é uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo não só um componente sensorial mas também um componente emocional, e que se associa a uma lesão tecidular concreta ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão” (Circular Normativa: N°11/DSCS/DPCD, 2008). De referir que a dor irá afetar o indivíduo a diferentes níveis pois terá implicações psicológicas, sociais e culturais.

De acordo com a Associação Portuguesa para Estudo da Dor (APED), a dor crónica é assim considerada uma dor persistente ou recorrente, uma vez que, apresenta uma duração superior a 3 meses mantendo - se após a cura da lesão que lhe deu origem e como tal pode estar na origem de distúrbios funcionais, depressão e comprometimento do sono. (Marcus et al., 2009)

A figura 9 refere - se a um estudo sobre a dor crónica desenvolvido em 15 países Europeus e Israel, em que foi permitido identificar que uma em cada três pessoas mudou de emprego, uma em cada cinco perdeu o mesmo. Quase metade das pessoas questionadas que sofrem de dor crónica acaba por desenvolver distúrbios nas suas atividades do quotidiano e que ainda uma em cada cinco pessoas desenvolveram depressão e que a generalidade sofre de distúrbios do sono. (Marcus et al., 2009)

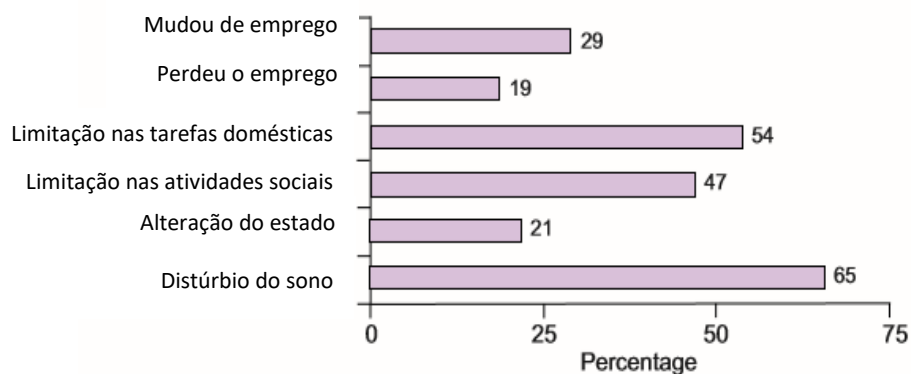


Figura 9 - Análise das consequências da dor crônica na qualidade de vida das pessoas. Adaptado de (Marcus et al., 2009)

Pode - se assim afirmar que a dor crônica é um fator que condiciona a vida da pessoa, não só nas suas atividades como acaba mesmo por ter repercussões graves a diferentes níveis.

O alívio da dor passa por três fases: medicação, exercício físico e técnicas comportamentais para o controlo da dor e do stress. (Schatman, 2012)

II.4. Diagnóstico

Em 1990, a ACR começou a definir os critérios de diagnóstico da FM (Tabela 2), de modo a facilitar a sua caracterização.

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico da FM segundo a ACR. Adaptado de (Branco et al., 2010; Pj, Derry, & Ra, 2016; Shipley, 2010; B. Smith et al., 2011)

<u>Critérios de Diagnóstico</u>
História de dor por um período superior a 3 meses
Afeta ambos os lados do corpo
Presença acima e abaixo da cintura
Aumento da sensibilidade em 11 dos 18 pontos específicos

De acordo, com a mesma, um dos critérios de diagnóstico da FM refere - se à presença de pontos musculares sensíveis no corpo em posições definidas. (Barsante Santos et al., 2010; Padín Galea et al., 2017; Shipley, 2010)

Ao longo dos anos tentou - se procurar novos pontos sensíveis no corpo de modo a complementar o diagnóstico. No entanto isso não foi possível pois requeria conhecimento adequado por parte dos profissionais de saúde. Pelo que se mantém o diagnóstico com a procura dos 11 em 18 pontos sensíveis de acordo com a ACR. (Figura 10) (Heymann et al., 2017)

Apesar de um dos critérios desenvolvidos pela ACR, seja o aumento da sensibilidade em 11 dos 18 pontos sensíveis, existem pessoas que não apresentam dor em 11 pontos, no entanto não quer dizer que as mesmas não tenham FM. Pois pode ocorrer dias em que sintam dor nalguns sítios ao invés de outros. (Clauw, 2009)

O diagnóstico da FM acaba por se tornar tão complexo quanto o seu tratamento, devido ao fato de apresentar uma elevada sintomatologia. (Latorre-Santiago & Torres-Lacomba, 2017).

Em alguns casos de diagnóstico para além da identificação de pontos sensíveis em determinadas partes do corpo começou - se a recorrer à presença de sintomas para além da dor, como a fadiga, distúrbios do sono, problemas de memória e depressão. E assim avaliar - se a gravidade e severidade dos mesmos. (Clauw, 2014; H. S. Smith & Barkin, 2011; Te et al., 2017)

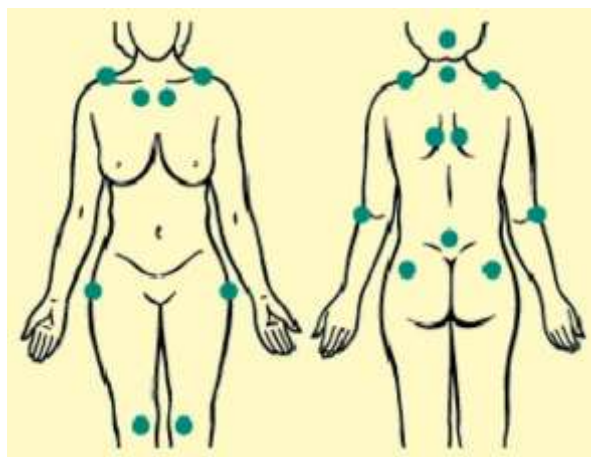


Figura 10 - Presença dos pontos musculares sensíveis no corpo. Adaptado de (Shipley, 2010)

Apesar dos métodos de diagnóstico ainda serem um desafio, as pessoas que sofrem de FM já ficam bastante gratas quando lhes arranjam uma explicação para os sintomas que apresentam. Um dos métodos de diagnóstico da FM é através da ressonância magnética. (Shipley, 2010)

Como o percurso para se chegar a um diagnóstico conclusivo na FM é doloroso, o mesmo acaba por estar relacionado com elevados custos comparativamente a outros distúrbios reumáticos em que o diagnóstico é mais simples. (Romeyke et al., 2017; Sauer et al., 2011)

O fato de estar relacionado com custos elevados prende - se porque as pessoas recorrem aos serviços de saúde, pelo motivo de apresentarem incapacidade física e assim não conseguirem desempenhar as suas atividades. (Collado-Mateo, Dominguez-Muñoz, Adsuar, Garcia-Gordillo, & Gusi, 2017; Schröder, Ørnbøl, Jensen, Sharpe, & Fink, 2017; Thieme et al., 2017)

Para se chegar a um diagnóstico conclusivo de FM pode demorar cerca de 2 anos ou mais recorrendo a uma série de consultas com diferentes especialistas. (Alcantara Montero & Sanchez Carnerero, 2016; Schaefer et al., 2016)

Em 2010, foi aprovado pela ACR, “... *Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity*” que seria um meio de diagnóstico alternativo, aos critérios sugeridos pela ACR desde 1990, no entanto foi referido que o mesmo seria provisório. (Wolfe et al., 2016)

Após vários anos a utilizar - se os métodos de diagnóstico desenvolvido pela ACR, em 2011 começaram - se a pôr em prática os critérios que tinham sido aprovados em 2010 como sendo provisórios. Estes critérios são considerados preliminares ao diagnóstico de FM pois realiza-se uma pesquisa a partir dos relatos das pessoas. (Brian Walitt, Nahin, Katz, Bergman, & Wolfe, 2015; Wolfe et al., 2016)

Apesar de existirem técnicas de diagnóstico que permitam chegar - se a uma conclusão, um dos fatores fundamentais será ouvir os relatos por parte do doente para se perceber quais os sintomas que apresentam logo que isto tem um papel fundamental na avaliação. (Salaffi et al., 2016; Te et al., 2017) Os relatos por parte dos doentes começaram a ser uma abordagem muito frequente para avaliar a FM em várias vertentes como o diagnóstico, a monitorização de outras doenças que as pessoas possam ter, fenotipagem e ensaios clínicos. (Williams & Kratz, 2016)

É recomendado ainda a aplicação de questionário a fim de se avaliar o impacto da FM (FIQ - P), em que para além de se avaliar a saúde, a qualidade de vida ainda avalia

os seis domínios da FM, que são: dor, sensibilidade, fadiga, rigidez, função motora e sono relativamente à sua severidade. (Derry et al., 2016; Salaffi et al., 2016; Thieme et al., 2017)

Segundo o FIQ - P um diagnóstico é considerado positivo quando: o índice de dor generalizada (WPI) é ≥ 7 e escala de severidade dos sintomas (SS) ≥ 5 ou o WPI entre 3 - 6 e o SS ≥ 9 . Para além de um destes critérios ser positivo, os sintomas têm que estar presentes por um período de pelo menos 3 meses consecutivos. (Chinn et al., 2016; B. Smith, Peterson, & Fu, 2011)

Desde o início que um dos próprios criadores dos critérios de diagnóstico proposto pela ACR apelou a que fossem realizados outros meios de diagnósticos para ser mais fiável, pois aqueles critérios apresentavam características comuns noutras doenças além da FM. Assim em 2007, Harth e Nielson, confirmaram que apesar de os critérios da ACR não serem diferenciais para a FM acabam por prestar uma ajuda na avaliação da mesma. (Wierwille, 2012)

Ao longo do tempo, tem - se feito várias tentativas na pesquisa de biomarcadores genéticos, citocinas, pesquisa hemotológica, neuroimagem e neuropatologia para se conseguir chegar a um diagnóstico cada vez mais fiável de FM. (Williams & Kratz, 2016)

Um diagnóstico correto é fundamental, pois pode ocorrer o caso em que se confunda hipotireoidismo com FM, dado que, apresentam sintomas muito semelhantes. A diferença é que no caso do hipotireoidismo os sintomas acabam por não se manifestar com tanta gravidade na dor e não apresentar tantos estados de doença como na FM. (Wierwille, 2012)

Uma vez que outras doenças reumáticas podem apresentar uma dor músculo - esquelética generalizada e rigidez muscular, como a FM, é importante realizar um diagnóstico diferencial. Como tal deve - se analisar o fator reumatóide, velocidade de sedimentação dos eritrócitos (VS), o doseamento da Proteína C - Reativa (PCR) e da creatinina fosfoquinase (CPK), avaliar os níveis séricos de cálcio, fosfato e magnésio. Deve ainda ser realizado um hemograma e testes para avaliar a função tiroideia, hepática e renal. Os exames acima referidos são assim importantes para alertar para irregularidades reumáticas inflamatórias, que são característicos de outras doenças que não a FM, uma vez que esta é uma doença não inflamatória. (Figura 11) (George, 2016; Jay & Barkin, 2015)

Existe ainda a presença de anticorpos antinucleares (ANA) que permite diferenciar a FM de AR, no caso de ANA positivo será um diagnóstico para AR positivo. (Wierwille, 2012)

Outra técnica que permite distinguir a FM, mas que é bastante rara, é através do mieloma múltiplo. Este quando aparece associado a dor muscular generalizada em pessoas com idade superior a 60 anos não será indicativo de FM, pois esta afeta adultos de várias idades. (Wierwille, 2012)

De acordo, com a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) ainda existem algumas falhas nos meios de diagnóstico e no próprio tratamento pelo que as evidências devem de ser revistas após um período de 4 anos. (Alcantara Montero & Sanchez Carnerero, 2016)

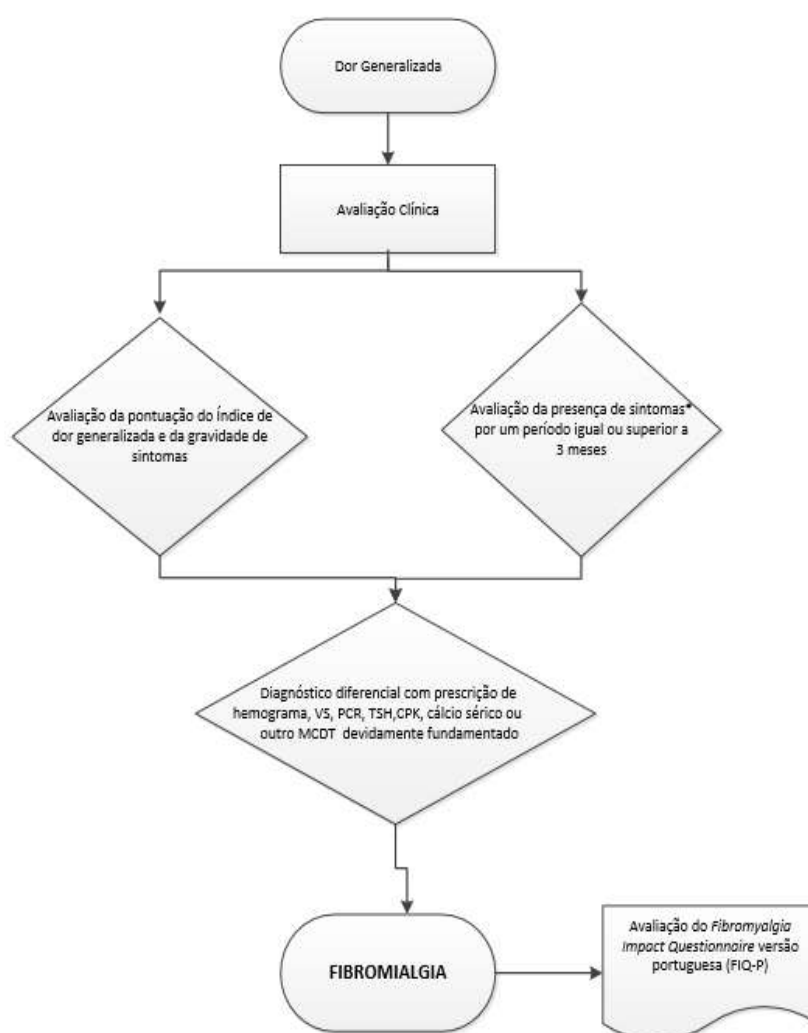


Figura 11 - Diagnóstico diferencial para a FM. Adaptado de (George, 2016)

II.5. Sinais e Sintomas

A dor crónica generalizada é o sintoma primário da FM apresentando - se como dolorosa durante a palpação. (Salaffi et al., 2016)

A FM é caracterizada por as pessoas apresentarem predominantemente dor, distúrbio do sono, rigidez e fadiga. (Lera et al., 2009; Vallejo, Ortega, Rivera, Comeche, & Vallejo-Slocker, 2015; B Walitt, Urrútia, MB, SE, & Häuser, 2015)

Para além destes sintomas ainda existem outros que são característicos da FM (Tabela 3) tais como:

Tabela 3 - Sintomas da FM. Adaptado de (Andrés, 2009; Bennett, 2016; Isaacs, 2006; Romeyke et al., 2017)

<u>Sintomas da FM</u>
Depressão e Ansiedade
Dificuldade de concentração
Distúrbio Temporomandibular (DTM)
Distúrbios auto - imunes, como Síndrome de Sjögren e AR
Doença de Raynaud
Dor pélvica, Endometriose
Cefaleias
Frequência urinária
Hipersensibilidades visuais, auditivas, táteis e olfativas
Insónia
Mudança de humor
Obstrução intestinal
Problemas cognitivos e Perda de memória
Problemas de equilíbrio, incluindo hipotensão ortostática
Refluxo Gastroesofágico (DRGE)
Síndrome das pernas inquietas (RLS)
Síndrome do colón irritável

De acordo, com os sintomas que cada pessoa apresenta e a sua severidade é possível classificar a FM em vários tipos. Existem dois tipos de FM, a FM primária em que não existe à partida outra condição médica que tenha causado o aparecimento de dor, pode ter sido induzida por infeções, trauma, stress ou inflamação, não se conhece concretamente. E FM secundária ou também conhecida por FM concomitante, em que o aparecimento de dor e de outros sintomas está relacionado com outra condição médica como a OA, AR, LES ou hipotireoidismo. Estes dois tipos de FM permitem distinguir se a pessoa que sofre de FM apenas tem outra condição médica que possa ter estado no aparecimento da FM. (Jay & Barkin, 2015; Wallace & Wallace, 2003)

Os sintomas da FM não permanecem constantes ao longo do tempo, os mesmos podem sofrer períodos em que desapareçam e outros em que estejam mais acentuados. Nos períodos de maior intensidade, acabam por limitar a vida das pessoas e das atividades que consigam desempenhar com normalidade. Toda a fragilidade que causa nas pessoas acaba por afetar as suas relações familiares, sociais e até mesmo de manter o emprego. (Grady et al., 2002)

Uma vez que, os sintomas que cada pessoa apresenta bem como a sua gravidade variam consoante a pessoa e acaba por dificultar a compreensão da doença, neste caso da FM, assim como do desenvolvimento de estratégias no tratamento adequado para a mesma. (Salaffi et al., 2016)

A FM apesar de ser ainda de etiologia desconhecida e apresentar uma grande variedade de sintomas, apresenta como sintoma principal a dor seguida de fadiga e de falta de sono. (Gonzalez Gonzalez, del Teso Rubio, Waliño Paniagua, Criado-Alvarez, & Sanchez Holgado, 2015; Üçeyler, Sommer, Walitt, & Häuser, 2013)

A qualidade de vida de cada pessoa acaba por ser afetada de acordo com o sintoma que a afete mais recorrentemente. Existem pessoas que são mais afetadas por uma dor dolorosa enquanto outras por ataques de ansiedade. (Quartilho, 2004; Grady et al., 2002)

Ainda se pode considerar que os sintomas que cada pessoa apresenta, a forma como reage pode ser influenciada por fatores psicossociais que variam de pessoa para pessoa e irão influenciar o comportamento da FM. (Quartilho, 2004)

Por norma, as pessoas que sofrem de FM apresentam alguma rigidez muscular devido aos esforços que fazem durante o dia e do cansaço que acumulam originado pelas dores, sentem como se os músculos se estivessem a rasgar, estes podem mesmo estar - se a contrair ou sofrerem de espasmos musculares. (Grady et al., 2002)

Ainda se considera frequente um outro sintoma como a rigidez, em que grande parte das pessoas acaba mesmo por afirmar que é maior pela manhã, ao final da tarde e após períodos de tempo que estejam sem exercer qualquer movimento. (Branco et al., 2010; Jay & Barkin, 2015; Wierwille, 2012)

É ainda comum que as pessoas sintam algumas melhorias durante a primavera e o verão e durante os meses mais frios sintam menos energia e maior dor. (Jay & Barkin, 2015)

Cerca de 60% das pessoas que sofrem de FM acabam por em algum momento desenvolver uma depressão pelo que a terapêutica farmacológica e não farmacológica devem ser os adequados a cada pessoa para que consigam minimizar os efeitos.

Ocorrem situações em que as pessoas quando sentem demasiadas dores se acabem por isolar e evitar o contacto com outras pessoas porque se sentem angustiadas pela falta de compreensão por parte de outrem o que acaba por levar à exacerbação dos sintomas. (Shipley, 2010)

Aproximadamente 70% das pessoas com FM, relatam ter distúrbios do sono, este fato pode estar associado a pessoas que sofram de depressão ou ansiedade, pelo que têm dificuldade em descansar. Esse mesmo estudo demonstrou que as pessoas que conseguem ter uma boa noite de sono, no dia a seguir apresentam maior alívio da dor, uma vez que, conseguiram relaxar durante a noite. (Shipley, 2010)

Por sua vez, ao se verificar que a FM se trata de uma doença crónica em que os seus sintomas não desaparecem, apenas se podem aliviar recorrendo à terapêutica adequada, acaba por se justificar a recorrente utilização por partes das pessoas aos sistemas de saúde, da incapacidade no trabalho assim como da realização de determinadas atividades. (Quartilho, 2004)

III. Terapêutica Não Farmacológica

Ainda que não haja uma cura para a FM, é aconselhado que as pessoas procurem novas alternativas à terapêutica farmacológica, de modo a que o tratamento seja complementado, devem assim recorrer a terapias alternativas, prática de exercício físico, uma alimentação equilibrada e rica em vitaminas, TCC e a educação do doente são assim medidas muito importantes. A acupuntura, natação, ioga e fisioterapia também têm sido utilizados no complemento da terapêutica farmacológica. (J. Ablin et al., 2013; Bastos, Pires, Silva, Araújo, & Silva, 2013; Cleere, 2010; Derry et al., 2016; Kia & Choy, 2017; H. S. Smith & Barkin, 2011)

Podem - se dividir as terapêuticas não farmacológicas, para o alívio dos sintomas da FM, mais especificamente para o alívio da dor em duas categorias: não irritantes para o corpo, como a acupuntura e fisioterapia e em técnicas de mente - corpo como a TCC. (Coutaux, 2017)

Na maioria das vezes, pessoas com FM começam a apresentar problemas em dormir, o que não acontecia antes de lhes ser diagnosticada a FM. Existem assim alguns conselhos que permitem melhorar o sono (Tabela 4) tais como:

Tabela 4 - Conselhos para melhorar o sono. Adaptado de (Grady et al., 2002)

<u>Conselhos que melhoram o sono</u>
Não dormir com animais de estimação no quarto
Mudar para um local calmo
Deitar - se num horário regular
Tomar um banho quente antes de se deitar
Manter o computador e tudo o que esteja relacionado com o trabalho fora do quarto
Evitar atividades estimulantes antes de se deitar
Realizar exercícios de alongamento e respiração suave antes de se deitar

Por vezes, algumas alternativas complementares à terapêutica farmacológica não se demonstram eficazes e acabam por desmotivar as pessoas, no entanto isso ocorre porque

não existem dados que comprovem que as mesmas são eficazes para além que depende de cada pessoa.

O mais importante para complementar a terapêutica farmacológica será as pessoas sentirem compreensão por parte da família, amigos, colegas de trabalho em relação às suas limitações, às dificuldades que enfrentam todos os dias, saberem que podem falar com alguém, mas ao mesmo tempo que sintam apoio por parte de quem lhe é mais próximo. (C. F. Syndrome, 2007)

III.1. Exercício Físico

A prática de exercício físico é uma componente que apresenta evidência favorável na FM, pois permite o alívio dos sintomas pelo que se torna numa das terapêuticas não farmacológicas mais recomendada. Ao contrário do que se possa pensar, ao praticar exercício físico não está a aumentar a dor, mas sim a permitir que a mesma diminua, pois o exercício é praticado progressivamente o que permite também o alívio de outros fatores stressantes. A realização de caminhadas ou de uma corrida de intensidade moderada a baixa, desde que, sejam supervisionadas por indicação médica são aconselhadas na melhoria dos sintomas. (Andrés, 2009; Fink & Lewis, 2017; López-Roig et al., 2016)

Os especialistas, aconselham a realização de caminhadas de nível moderado entre duas a quatro vezes por semana, num período não inferior a 50 minutos durante pelo menos seis semanas consecutivas. (Collado-Mateo et al., 2017; López-Roig et al., 2016)

De acordo com um estudo, cerca de 50 - 62.5% das pessoas analisadas, realizam caminhadas regularmente de intensidade baixa e admitem ter sentido algumas melhoras. Porém, existe uma percentagem de pessoas que realiza caminhadas de maior intensidade e com menor duração e que ainda assim sentem benefícios, tudo irá depender da condição física de cada pessoa. (López-Roig et al., 2016)

Deste modo, é assim aconselhado que a prática de exercício físico seja um desafio em que existam exercícios novos e os mesmos sejam alternados. Para além de reduzir a dor, o exercício físico ainda apresenta melhorias na fadiga em repouso, rigidez e ansiedade. A prática de exercício físico ainda tem uma componente importante na redução dos fatores depressivos que as pessoas com FM possam apresentar por

estimular a libertação de endorfinas. Estas são responsáveis por regular os sintomas depressivos, melhorar a memória e concentração assim como de aliviar as dores. (Andrade, Steffens, Vilarino, Sieczkowska, & Coimbra, 2017)

A prática de exercício físico deve ser assim baseada na experiência e necessidade de cada pessoa de modo a que consiga responder às suas expectativas e não sintam dor, pelo que o exercício deve ser adequado quanto à duração e intensidade e ser aumentado progressivamente. (Uhlrig, 2012)

Além da prática de exercício físico ainda se pode considerar a prática de natação ou hidroginástica sendo ótimas alternativas. A natação é considerada por muitos como uma alternativa eficaz, pois permite o alívio dos músculos. No entanto se a pessoa não estiver habituada a nadar pode também optar por hidroginástica numa piscina de água quente. A hidroginástica permite o relaxamento do corpo no entanto deve ter em atenção os movimentos que realiza pois se exagerar pode sentir dor quando sair da água. (C. F. Syndrome, 2007; Mccarberg & Clauw, 2009)

De acordo com vários estudos, a prática de natação ou de hidroginástica acaba por fortalecer as pessoas e ao mesmo tempo permitir a redução da dor em pessoas que sofram desta patologia. (Fink & Lewis, 2017)

III.2. Ioga, Tai Chi

Estas duas modalidades são consideradas exercícios orientais que permitem ao corpo sentir harmonia e flexibilidade. No entanto a prática dos mesmos pode não ser aconselhada pois exige que a pessoa se mantenha durante algum tempo na mesma posição o que se pode tornar algo atrofante para os músculos e aumentar a fadiga. (C. F. Syndrome, 2007; Grady et al., 2002)

Todavia, através de um estudo, houve pessoas que manifestaram, melhoras após a prática de ioga, sentindo assim menos fadiga, dor, sono e melhoria no humor que são sintomas de FM. (Fink & Lewis, 2017)

Contudo a utilização do Tai Chi e do Ioga em FM ainda não está totalmente esclarecida relativamente aos seus benefícios para com a mesma, não existem evidências suficientes que comprovem a melhoria dos sintomas. (Uhlrig, 2012)

III.3. Acupuntura

A acupuntura, um dos ramos da medicina tradicional chinesa, tem sido praticada em doentes com FM, mas os resultados não são concordantes. O grau de aconselhamento por parte dos especialistas não é o mesmo. No entanto, pode vir a tornar - se uma técnica promissora no futuro. Depende da própria pessoa se a acupuntura irá surtir algum efeito no alívio da dor. (C. F. Syndrome, 2007; Bastos et al., 2013; Coutaux, 2017)

Esta técnica permite a estimulação de pontos específicos do organismo, dado que recorre ao método de agulhas espetadas ao longo do corpo em determinados pontos específicos acompanhando as linhas do meridiano. Tem como objetivo diminuir a sensibilidade à dor, reequilibrar o organismo e permitir uma recuperação de lesões e contraturas mais rápida e efetiva. Deste modo, permite apresentar melhorias na qualidade de vida das pessoas. (Figura 12) (Bastos et al., 2013)

Contudo, a acupuntura ainda apresenta efeitos analgésicos, pois quando estimulados determinados pontos do corpo, permite a libertação de neurotransmissores de endorfinas, 5 - HT e NA. Sendo que estas são muito importante no tratamento da FM pois reduzem a dor, melhoram o bem - estar, diminuem a ansiedade e fadiga facilitando às pessoas retomar alguma normalidade à sua vida. (Bastos et al., 2013; E. J. Lee & Warden, 2016; Marchesini Stival et al., 2014)

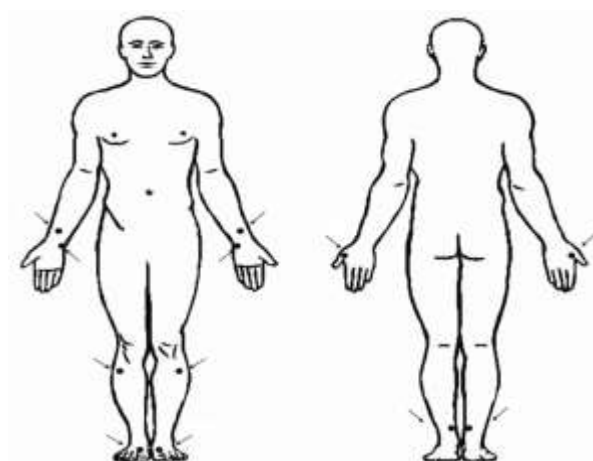


Figura 12 - Pontos utilizados na Acupuntura. Adaptado de (Marchesini Stival et al., 2014)

III.4. Educação do doente

Desde o início que lhes é diagnosticada a doença de FM, as pessoas sentem - se incompreendidas e angustiadas. Pelo que é fundamental haver profissionais de saúde, familiares ao seu redor que as apoiem e lhes expliquem quais os procedimentos e sintomas que poderão vir a sentir. É bastante útil para as pessoas que tenham FM falarem, partilharem as suas experiências pois irão ajudar outras pessoas a ultrapassar as dificuldades iniciais. É ainda necessário explicar que daí para a frente pode haver algumas limitações porém que não devem desanimar e que acima de tudo devem de tomar a medicação para facilitar o alívio dos sintomas. (Andrés, 2009)

Além de ser fundamental a educação do doente relativamente à FM, de modo a que os mesmos consigam ultrapassar algumas barreiras. Existem alguns estudos que mostram a importância de a educação do doente estar aliada à prática de exercício físico e da TCC, dado que em conjunto apresentam melhoras significativas no controlo da dor e na qualidade de vida das pessoas. (Lera et al., 2009)

III.5. Terapia Cognitivo - Comportamental (TCC)

Considera - se a TCC uma técnica, na área da Psicologia, alternativa à terapêutica farmacológica em que apresenta duas vertentes, a cognitiva e a comportamental que no seu conjunto permitem às pessoas melhorar não só o seu bem-estar como também a redução da dor. (Gonzalez Gonzalez et al., 2015; Hassett & Gevirtz, 2009) A TCC é vista constantemente como uma terapia que permite a redução da gravidade da FM, bem como, no tratamento de alterações emocionais. (Alok et al., 2014; Vallejo et al., 2015)

A vertente cognitiva da TCC, tem como objetivo fundamental modificar o pensamento das pessoas com FM. Para assim poderem diminuir o seu sofrimento emocional, o sentimento de catástrofe e dessa maneira conseguirem ser mais realistas e adaptarem - se à realidade. (Hassett & Gevirtz, 2009).

A TCC, nomeadamente a componente cognitiva permite às pessoas exercitarem os processos de memória, de pensamento e ainda permitir que as mesmas consigam proferir uma resposta imediata nas mais diversas situações, o que nalgumas situações as pessoas deixaram de conseguir. Assim o treino da componente cognitiva a partir da

TCC permite ultrapassar alguns comprometimentos em pessoas com FM, pois as mesmas apresentam algumas dificuldades em se concentrarem e em realizarem algumas tarefas. (Arnold et al., 2008)

Enquanto a vertente comportamental é fundamental para permitir mudanças no comportamento, de modo que as pessoas se tornem mais cooperantes e se adaptem melhor às diversas situações. (Hassett & Gevirtz, 2009)

Ainda existem estudos que não apresentam resultados assim tão satisfatórios, apesar dos benefícios que a TCC possa surtir nas pessoas. É apresentada como justificação que as pessoas que apresentam níveis mais elevados de instabilidade emocional por sua vez beneficiem de melhores resultados com o uso da TCC, na redução da dor crónica. (Gilpin, Keyes, Stahl, Greig, & McCracken, 2017)

Como mencionado anteriormente, o stress é referido como um fator influente no desenvolvimento da FM pelo que pode piorar a dor, a TCC, como tal, tem sido investigada quanto aos benefícios que apresenta na redução da dor, na melhoria do bem-estar e ainda na melhoria dos relatos por parte dos doentes. (Karlsson, Burell, Anderberg, & Svärdsudd, 2015)

Conforme um estudo, a TCC apresenta evidências significativas no comportamento das pessoas relativamente à dor, ao bem-estar, para além de apresentar melhoras significativas na depressão, cansaço e redução de stress. Segundo o mesmo estudo, as pessoas quando sujeitas à TCC acabam por apresentar uma melhor aceitação relativamente à FM. (Karlsson et al., 2015)

Alguns estudos relativamente à TCC, acabam por apresentar uma resposta positiva quando se avalia a dor crónica, que é um sintoma característico da FM, em pessoas com idade mais avançada, que apresentem sintomas de depressão e ansiedade e por vezes em pessoas que tenham um apoio familiar deficitário. Sem dúvida que as pessoas quando sentem apoio por parte de familiares e amigos acabam por se sentir melhor. (Sil et al., 2014)

Ocorrem situações em que a TCC é comparada relativamente à terapêutica farmacológica evidenciando resultados positivos na melhoria da condição física por parte das pessoas com FM. (Vallejo et al., 2015)

IV. Terapêutica Farmacológica

Na terapêutica farmacológica é importante ter em conta a escolha dos medicamentos, para que desta forma possam permitir: o alívio da dor, melhorar o humor, ajudar a dormir e melhorar a qualidade de vida do doente. (Cleere, 2010)

A escolha da terapêutica farmacológica adequada aliada à terapêutica não farmacológica tem como objetivo reduzir os sintomas e ainda melhorar o funcionamento diário das pessoas na realização das tarefas diárias. (Te et al., 2017)

Quando se realiza corretamente o tratamento para as doenças que são concomitantes à FM, também acaba por ser benéfico pois vão se observar melhorias na FM. (Jay & Barkin, 2015)

Para a FM existem várias categorias de medicamentos que são aplicadas tais como: anticonvulsionantes/antiepilépticos, relaxantes musculares, anti - inflamatórios não esteróides (AINEs), opióides, hipnóticos, antagonistas dos recetores N - metil D - aspartato (NMDA), moduladores dos recetores do ácido gaba - aminobutirico (GABA), agonistas dos recetores de Dopamina, antagonistas dos recetores 5 - HT3, canabinóides e os antidepressivos (AD), em que fazem parte, os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSNs). (Chinn et al., 2016; Gore, Tai, Zlateva, Bala Chandran, & Leslie, 2011; Kim, Landon, & Lee, 2015; Liu, Qian, & Yang, 2016; Mease, Dundon, & Sarzi-Puttini, 2011; Te et al., 2017; B Walitt et al., 2015)

Contudo, as classes de fármacos mais utilizadas são: os AD, os AINEs, os anticonvulsionantes/antiepilépticos e os relaxantes muscular. Ainda que não sejam muito utilizados, ainda se recorre ao uso de opióides, quando as dores já se tornam insuportáveis, ainda que em doses relativamente baixas. (Fitzcharles, Ste-Marie, Gamsa, Ware, & Shir, 2011)

A dor, que é considerada, um dos principais sintomas deve ser tratada desde o início para não agravar, pelo que é recomendado iniciar com doses inferiores de analgésicos e só posteriormente ir aumentando para permitir o alívio da mesma, quando as doses inferiores já não surtirem nenhum efeito. (Shipley, 2010)

No entanto a eficácia, dos analgésicos mais fracos, já foi comprovada ser mínima em pessoas com FM. Para além destes analgésicos, os anticonvulsionantes, como a Pregabalina, também podem ser considerados úteis no alívio da dor. Por sua vez,

quando as doses mais elevadas, destes já não se tornam eficazes, é necessário recorrer a opióides como a morfina, tramadol, codeína e fentanilo para o alívio da dor.

Na FM ainda se recorre a uma outra categoria de medicamentos como os AD em que se inclui os ADT, ISRSs e IRSNs, que para além de melhorarem a dor ainda têm efeito no humor das pessoas e permitem regularizar os sonos. Os ISRSs acabam por não ter um efeito direto na terapêutica da dor, mas sim no humor. Por seu lado os IRSNs são mais eficazes que os ISRSs pois permitem o alívio da dor bem como permitem melhorar o humor das pessoas e aliviar a fadiga. (Papadopoulou, Fassoulaki, Tsoulas, Siafaka, & Vadalouca, 2016; M. Syndrome, 2004)

IV.1. AINEs e Aspirina

Uma das primeiras opções para o alívio da dor na FM são os AINEs. Em que a maioria das pessoas começa por tomar paracetamol, ibuprofeno e ácido acetilsalicílico. Contudo os mesmos acabam por se tornar ineficazes com o aparecimento de outros sintomas característicos da FM e também com o agravamento da dor. (Derry et al., 2016)

Os AINEs são considerados como a terapêutica de primeira linha para o tratamento da dor músculo - esquelética. Estes são considerados inibidores específicos da enzima ciclooxigenase (COX). A COX possui duas formas a COX - 1 e a COX - 2 que impedem a conversão do ácido araquidónico, este provém de fosfolípidos da membrana celular, em prostaglandinas e tromboxanos. Deste modo, a inibição da COX pelos AINES inibe a formação das prostaglandinas que são responsáveis por causar dor e inflamação. (Figura 13) (Cervantes-Coste, Sánchez-Castro, Orozco-Carroll, Mendoza-Schuster, & Velasco-Barona, 2009; Huang, 2000)

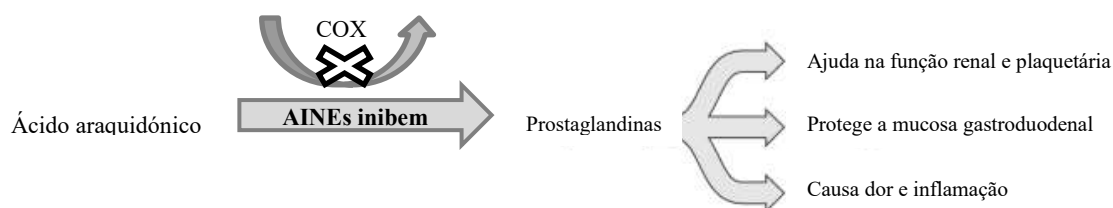


Figura 13 - Mecanismo de ação dos AINEs. Adaptado de (Huang, 2000)

Quando a dor começa a ser demasiado excessiva, os mesmos podem ser combinados com outros medicamentos para a FM. Muitas das pessoas com FM também acabam por recorrer a esta categoria de medicamentos uma vez que os mesmos estão disponíveis sem receita médica. (Wallace & Wallace, 2003)

Os AINEs quando tomados sozinhos não apresentam quase nenhum efeito em pessoas com FM, no entanto parecem ser bastante úteis quando tomados juntamente com ADT. (Mease et al., 2011)

Todavia, os AINEs podem ser benéficos em pessoas com FM, quando tomados para reduzir a dor em pessoas que tenham outras comorbilidades como AR, OA e LES. (Mease et al., 2011)

Porém, tal como todos os outros medicamentos, estes também apresentam alguns efeitos adversos como: retenção de líquidos, inchaço, epigastralgia e diarreia. Pelo que devem de ser tomados com alguma precaução e moderação. (Wallace & Wallace, 2003)

IV.2. Antidepressivos

Os AD são eficazes na FM porque permitem reduzir a dor, a fadiga, a depressão, melhorar o sono e a qualidade de vida. Apesar de nem todos atuarem da mesma maneira, por mais baixa que seja a diminuição da dor acaba por apresentar melhoria na qualidade de vida das pessoas. (Cleere, 2010)

Apesar, de haver pessoas que não queiram recorrer ao uso de AD para não causarem habituação, o uso dos mesmos pode se tornar benéfico. (Shipley, 2010; M. Syndrome, 2004)

Dentro dos AD há que considerar diversas categorias como: os ADT, os ISRSs e os IRSNs. (Szkutnik-Fiedler et al., 2017)

O mecanismo de ação dos AD irá variar consoante a sua especificidade na inibição da recaptação da 5-HT e da NA ou de ambas de modo a que os seus níveis aumentem na fenda sináptica.

IV.2.1. Antidepressivos Tricíclicos

Os ADT são considerados uma abordagem antiga na terapêutica da FM, sendo utilizados já há mais de 40 anos. São considerados como terapêutica de primeira linha dado que são os que apresentam maior evidência científica relativamente à sua eficácia. Quando utilizados em doses inferiores às utilizadas na depressão, acabam por se mostrar benéficos no tratamento da FM. (Wallace & Wallace, 2003)

Estes apresentam diversos benefícios como: permitir regular o sono, melhorar a disponibilidade da 5 - HT no organismo e aumentar o efeito das endorfinas o que permite a diminuição da dor e como conseguinte o relaxamento dos músculos. (Wallace & Wallace, 2003)

Os ADT permitem quantificar o efeito terapêutico através da inibição da recaptação da 5-HT e NA, encontram - se assim maior número de neurotransmissores na fenda sináptica o que permite uma maior estimulação dos neurónios. (Pratt, Mcleod, Dean, & Malheiro, 2017)

O antidepressivo tricíclico mais utilizado é a amitriptilina, esta apresenta várias doses, no entanto é recomendado iniciar - se com uma dose baixa. Foi considerada por muitos e durante muito tempo como o fármaco de primeira linha a utilizar na terapêutica da FM. Caracteriza - se por ser uma amina terciária pois inibe preferencialmente a recaptação da 5 - HT enquanto as aminas secundárias, como a Nortriptilina, inibem preferencialmente a recaptação da NA. (Hakim et al., 2010; Hsu, 2011; Lawson, 2017; Maizels & McCarberg, 2005; Moore, Derry, Aldington, Cole, & Wiffen, 2015; Pratt et al., 2017; Shipley, 2010; M. Syndrome, 2004)

Em concordância com uns estudos, a amitriptilina se for tomada 25 mg/dia durante 6-8 semanas permite melhorar a dor devido ao seu efeito analgésico, melhorar a fadiga, bem como aliviar os distúrbios do sono. (Hsu, 2011; Kia & Choy, 2017; Nishishinya et al., 2008; Shipley, 2010; M. Syndrome, 2004)

Quando tomados em conjunto com ISRS apresentam resultados mais satisfatórios do que quando tomada sozinhos. (Chinn et al., 2016)

Porém os AD apresentam como efeito mais comum sonolência, pelo que devem de ser evitados tomar de manhã, devem assim ser tomados à noite para evitar o efeito sedativo durante o dia. (Moore et al., 2015) Todavia dependendo do organismo da pessoa, os mesmos podem causar o efeito contrário e tornarem - se energéticos. Ainda

apresentam outros efeitos como: boca seca, visão turva, baixa pressão arterial e palpitações. (Hakim et al., 2010; Wallace & Wallace, 2003)

A eficácia dos ADT está relacionada com a modulação dos neurotransmissores de monoamina, 5 - HT e NA. Pelo que aumentam diariamente a concentração de 5 - HT e NA ao bloquearem a sua recaptção (Clauw, 2009; Hsu, 2011; Nishishinya et al., 2008)

IV.2.2. Inibidores Selectivos da Recaptção da Serotonina (ISRSs)

Os ISRSs começaram a estar disponíveis a partir de meados de 1980 e vieram revolucionar o mercado para a terapêutica da depressão, só depois disso é que começaram a ser utilizados na FM. (Wallace & Wallace, 2003)

Alguns dos ISRSs que são mais utilizados na terapêutica conjunta da FM são: fluoxetina, paroxetina, citalopram e sertralina. (Calandre, Rico-Villademoros, & Slim, 2015)

Quando tomados sozinhos, sem o uso concomitante de ADT ou de benzodiazepinas, podem piorar os sintomas da FM. Este fenómeno deve - se ao fato de promoverem a libertação de 5 - HT, o que vai diminuir a fadiga e por sua vez aumentar a energia pelo que pode potenciar o distúrbio de sono. Assim devem ser tomados conjuntamente com outros AD. (B Walitt et al., 2015; Wallace & Wallace, 2003) O impacto dos ISRSs relativamente à redução da dor, em comparação com os ADT e IRSNs é menor, apesar de serem considerados mais úteis relativamente à redução da fadiga e ao restabelecimento do humor. (Mease et al., 2011)

Os ISRSs são utilizados para controlar a fadiga, a ansiedade, as alterações cognitivas e a depressão e ainda o alívio da dor devido à libertação de endorfinas. (Wallace & Wallace, 2003)

Alguns dos efeitos adversos mais comuns para os ISRSs são: boca seca, visão turva, náuseas, vômitos e disfunção sexual. Enquanto as mais raras incluem: alergias e danos no fígado. (B Walitt et al., 2015)

Apesar de os ISRSs ainda não serem totalmente aprovados na terapêutica da FM, os mesmos permitem o aumento da concentração da 5 - HT na fenda sináptica. O que se verificou é que pessoas com FM apresentam níveis reduzidos de 5 - HT daí se tornar - se benéfico o seu uso. (Figura 14) (B Walitt et al., 2015)

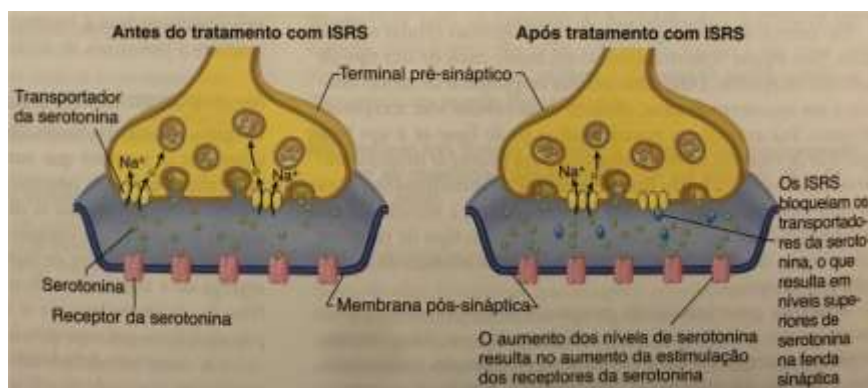


Figura 14 - Mecanismo de ação dos ISRSs. Adaptado de (Seeley, et al. 2008)

IV.2.3. Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSNs)

Os IRSNs são antidepressivos que são responsáveis por repor os níveis de 5 - HT e NA no cérebro permitindo deste modo, reparar o sono e o movimento. Estes são característicos porque apresentam uma afinidade para os recetores de NA e 5 - HT enquanto não possuem nenhuma afinidade significativa para outros recetores como histamínicos, adrenérgicos e colinérgicos. Permitem deste modo, aumentar os níveis de 5 - HT e NA na fenda sináptica. (Häuser, Urrútia, Tort, Üçeyler, & Walitt, 2013)

Os IRSNs em que os mais usuais de serem utilizados são a Duloxetina e o Milnaciprano. (Chinn et al., 2016; Y. H. Lee & Song, 2016; Mpt et al., 2014)

Existe evidência de que a Duloxetina permite a redução da dor tanto na neuropatia periférica diabética como na FM. Por sua vez, todas as pessoas que tomem a Duloxetina podem apresentar pelo menos um efeito adverso como: boca seca, cefaleias ou alguns inícios de constipação. (FDA, 2004; Mpt et al., 2014; NDA20067, 2011)

Em conformidade com alguns estudos, a Duloxetina confere uma melhoria na dor e na depressão. Porém não são conclusivos os estudos relativamente ao alívio da fadiga e das alterações do sono. (Chinn et al., 2016)

A Duloxetina é considerada um potente IRSN que não possui afinidade para os recetores colinérgicos, dopaminérgicos e adrenérgicos. No entanto por sua vez reduz eficazmente as cefaleias, lombalgias, epigastralgia e dor músculo - esquelética estando ainda associada ao transtorno depressivo. (Figura 15) (Arnold, 2007; Hsu, 2011; NDA20067, 2011)

De acordo, com alguns estudos o Milnaciprano, tal como a Duloxetina são usados para o tratamento da depressão assim como para o tratamento da FM. (Derry et al., 2016)

Ao invés da Duloxetina, o Milnaciprano através de vários estudos demonstrou evidências não só no alívio da dor como também no alívio da fadiga. (Chinn et al., 2016; Papadopoulou et al., 2016)

De referir, que tanto a Duloxetina como o Milnaciprano apresentam efetividade numa proporção reduzida de pessoas, quando analisados em diversos estudos. (Chinn et al., 2016; Cording, Derry, Phillips, Moore, & Wiffen, 2015)

A 5 - HT e a NA podem apresentar efeitos excitatórios ou inibitórios. Porém estão envolvidas na mediação das vias inibidoras da dor descendente no cérebro e na medula espinhal, que por sua vez estão relacionadas com a FM, devido à inibição da transmissão da dor. (Arnold, 2007; Maizels & McCarberg, 2005)

As pessoas com FM apresentam uma diminuição da concentração de 5 - HT e do precursor, TPH, quando analisado o soro e o líquido cefalorraquidiano (LCR). (J. N. Ablin & Buskila, 2015; Kia & Choy, 2017)

Enquanto a Duloxetina apresenta um efeito mais forte relativamente à 5 - HT do que na NA embora que semelhantes, o contrário se verifica no Milnaciprano que apresentam efeito mais forte na NA em vez de na 5 - HT. (Kia & Choy, 2017; K. E. Lee, 2010; Y. H. Lee & Song, 2016; Palmer, Periclou, & Banerjee, 2010)

Alguns dos efeitos adversos que estão associados à Duloxetina são: sonolência, tosse, náuseas, xerostomia e diminuição do apetite. (Jay & Barkin, 2015)

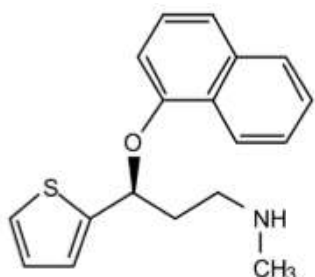


Figura 15 - Estrutura química da Duloxetina. Adaptado de (FDA, 2004)

O Milnaciprano ao apresentar uma atividade sobre os recetores de 5 - HT e de NA proporciona melhorias ao nível da dor, bem como de outros sintomas característicos da FM e ainda reduzidos efeitos adversos, o que muitas vezes estão associados a outros medicamentos para o tratamento da FM pelo que se torna benéfico. Devido ao seu uso verificou - se no entanto, um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial apenas em algumas pessoas, quando tomam Milnaciprano. (Figura 16) (Palmer et al., 2010)

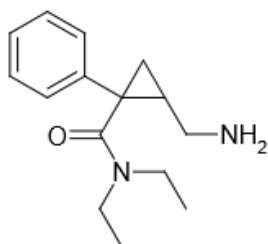


Figura 16 - Estrutura química do Milnaciprano. Adaptado de (Li, Chin, Wangsa, & Ho, 2012)

IV.3. Anticonvulsionantes/Antiepilépticos

Os anticonvulsionantes/antiepilépticos são fármacos utilizados na epilepsia porém podem ser recorrentemente utilizados na terapêutica da dor crónica, que por sua vez é um dos sintomas mais característicos da FM. (Üçeyler et al., 2013) Os antiepilépticos mais utilizados para a FM são a Pregabalina e a Gabapentina porém os seus mecanismos de ação ainda não se encontram totalmente esclarecidos apesar de poderem estar relacionados com a diminuição da excitabilidade neuronal assim como da alteração dos níveis de determinados neurotransmissores na fenda sináptica. (Senderovich & Jeyapragasan, 2017)

Estes atualmente são mais utilizadas para a dor neuropática do que propriamente como antiepilépticos e acabam por se tornar mais eficientes no tratamento da dor que o paracetamol ou o ibuprofeno. (Derry et al., 2016; Y. H. Lee & Song, 2016)

A Pregabalina e a Gabapentina apesar de serem considerados antiepilépticos também são classificadas como moduladores dos recetores GABA. O seu efeito analgésico está relacionado ao fato de serem considerados antagonistas dos canais de

cálcio em que exibem uma afinidade específica para as subunidades $\alpha_2\delta$ dos canais de cálcio voltagem dependentes o que origina uma diminuição de cálcio nos neurónios pós sinápticos. (Figura 17) (Kia & Choy, 2017; Senderovich & Jeyapragasan, 2017)

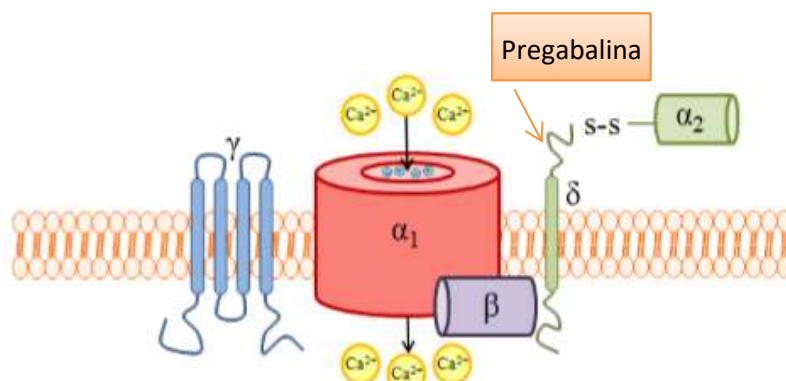


Figura 17 - Local de ligação da Pregabalina nos Canais de Cálcio Voltagem dependente.
Adaptado de (Hannon & Atchison, 2013)

A Pregabalina surgiu para o tratamento da dor em FM por volta de 1960, todavia só foi aprovado para ser utilizado na União Europeia anos mais tarde. (Figura 18) (Derry et al., 2016)

Tal como todos os fármacos, a Pregabalina também possui alguns efeitos adversos como: ataxia, sonolência, tonturas, fadiga, cefaleias, xerostomia e défice de memória. (Jay & Barkin, 2015; Mcnaughton, 2009) No entanto os mesmos são bastante toleráveis, uma vez que para além de permitir a redução da dor também permite o alívio de outros sintomas e desse modo melhorar a qualidade de vida. (Derry et al., 2016)

Contudo, a Pregabalina tal como os outros medicamentos utilizados no tratamento da FM podem não ser efetivos em todas as pessoas que sofram da mesma. Uma vez que, as pessoas que sofrem de FM são consideradas uma população bastante heterogénea em que existe uma grande variedade de sintomas e gravidade dos mesmos que podem assim afetar as funções e qualidade de vida das pessoas. (Argoff et al., 2016)

Apenas uma minoria das pessoas conseguem um alívio da dor razoável, recorrendo a medicamentos antiepilépticos, no entanto é certo que a qualidade de vida das pessoas melhora significativamente devido à redução da dor. (Wiffen et al., 2013)

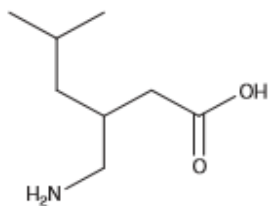


Figura 18 - Estrutura química da Pregabalina. Adaptado de (M. T. Smith & Moore, 2012)

IV.4. Relaxantes Muscular

Os relaxantes muscular permitem o alívio a curto prazo da dor quando os AINEs já não são efetivos ou toleráveis, dado que tem uma efetividade superior. (Hsu, 2011)

O relaxante muscular que é recorrentemente mais utilizado na terapêutica farmacológica da FM é o cloridrato de ciclobenzaprina, mais conhecido por ciclobenzaprina. O mesmo apresenta uma evidência semelhante na redução da dor relativamente à dos ADT. A ciclobenzaprina apresenta também uma estrutura tricíclica, semelhante à da amitriptilina, no entanto não apresenta atividade antidepressiva. (Figura 19) (Hsu, 2011; Jay & Barkin, 2015; Kraus, Wie, Gorlin, Wisenbaugh, & Rosenfeld, 2015)

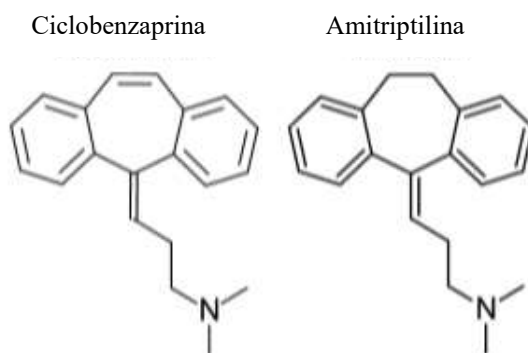


Figura 19 - Estrutura química da Ciclobenzaprina e da Amitriptilina. Adaptado de (Kraus et al., 2015)

Este deve ser utilizado com moderação devido aos elevados riscos que apresenta (Calandre et al., 2015; Hakim et al., 2010; Hsu, 2011; Kia & Choy, 2017)

A ciclobenzaprina é um relaxante muscular de ação central, que permite a redução da função noradrenérgica. A ciclobenzaprina que pode ser utilizada durante o dia ou então a noite, uma vez que promove um efeito analgésico, relaxando os músculos o qual irá proporcionar uma reparação do sono porém não apresenta evidências ao nível de benefícios na fadiga. (Hakim et al., 2010)

Alguns efeitos adversos característicos da ciclobenzaprina são: tonturas, sonolência e xerostomia. (Jay & Barkin, 2015)

IV.5. Opióides

O sintoma principal da FM é a dor e como tal, além do uso de AINEs também se recorre frequentemente ao uso de opióides. Principalmente quando as dores se tornam insuportáveis. No entanto o uso de opióides deve ser bastante controlado para além de não ser recomendado o uso frequente uma vez que pode causar dependência. (Manuscript, 2008)

Os opióides interagem com diferentes recetores, nomeadamente μ , κ e δ pelo que podem promover diversas alterações consoante o tipo de recetor a que se liguem. (Chen, Ennes, McRoberts, & Marvizon, 2017)

Relativamente à FM o uso de opióides ainda não existe concordância entre todos os especialistas porém o opióide que é recorrentemente mais utilizado é o tramadol. (Figura 20) Apesar de o seu mecanismo de ação ainda não se encontrar totalmente esclarecido, o tramadol é considerado um opióide fraco de ação central. Uma vez que inibe a recaptação da 5-HT e da NA. Para além disso ainda atua como um agonista fraco dos recetores μ - opióide. Deve - se evitar tomar com inibidores da recaptação da NA e da 5-HT, como ADT e ISRS. (Hsu, 2011; MacLean & Schwartz, 2015)

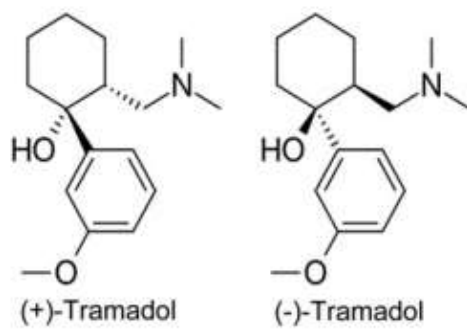


Figura 20 - Estrutura química do Tramadol. Adaptado de (Perez, Mealey, Grubb, Greene, & Court, 2016)

V. Farmacogenética

Os fármacos apresentam um efeito biológico aquando da sua administração. Tal fato está assim relacionado com as propriedades farmacocinéticas, farmacodinâmicas, farmacológicas e deste modo, permite que os mesmos apresentem o efeito desejado no organismo.

A farmacocinética compreende a explicação de como o fármaco se vai comportar devido às suas características. Explica como ocorre a absorção no local de administração, a distribuição ao nível do organismo de acordo com as suas propriedades, o seu metabolismo e a via de excreção do mesmo (ADME). Aquando no organismo, o fármaco irá surtir o efeito biológico desejado que é assim visualizado a partir da farmacodinâmica. Esta relaciona os efeitos que o fármaco produz consoante a concentração do mesmo. (Schwab, 2017)

Todavia e apesar de se conhecer o comportamento que cada fármaco irá ter no organismo é importante conhecer - se a origem da doença o mais cedo possível, para se aconselhar a terapêutica indicada. (Pratt et al., 2017) Relativamente à FM podem existir alguns antecedentes como: fatores traumático, a personalidade da pessoa, o estilo de vida (p.ex. stress) e episódios de depressão que contribuam para o desenvolvimento de FM. (B Walitt et al., 2015; Wierwille, 2012)

Porém um dos fatores chave para se entender a FM é conhecer - se a genética de cada pessoa. A farmacogenética é considerada uma área que remota a 1950, altura em que foram estudadas as primeiras variações genéticas. Esta compreende o estudo de pequenas variações genéticas que se podem tornar relevantes aquando da administração de um fármaco. Enquanto a Farmacogenómica estuda a contribuição da variabilidade de diversos genes, ou todo o genoma, na resposta a um fármaco. (Martínez, Blanco, García-Martín, & José, 2006; Wu & Yeo, 2011)

Através do conhecimento da farmacogenética é possível entender - se os fatores genéticos associados à codificação das enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos e que são responsáveis pela regulação da farmacocinética e farmacodinâmica. Ao que se tem apurado na FM, uma parte da desregulação deve - se à genética, à desregulação do sistema endócrino, dos neurotransmissores e dos neurotransportadores. (Clauw, 2014; Pratt et al., 2017; H. S. Smith & Barkin, 2011)

Verifica - se que a componente genética influencia o desenvolvimento da FM. Uma pessoa que tenha um familiar em primeiro grau que sofra de FM exhibe um risco de vir a

ter FM cerca de oito vezes superior a uma pessoa que não tenha familiares em primeiro grau com FM. (Mccarberg & Clauw, 2009)

Como tal existem alguns polimorfismos em genes que irão promover a variabilidade na resposta aos fármacos e que por sua vez podem estar na origem da FM. Os polimorfismos em genes que apresentam maior prevalência em pessoas com FM são ao nível dos recetores serotoninérgicos, adrenérgicos e dopaminérgicos. (Clauw, 2009; Üçeyler et al., 2013)

A 5 - HT é responsável por regular sintomas depressivos assim como de inibir a dor. Por seu lado, a dopamina apresenta um papel fundamental na Doença de Parkinson e na Esquizofrenia sendo ainda responsável na perceção e alívio da dor. Pessoas com FM, apresentam um défice de dopamina, pelo que possuem um risco adicional de depressão. De referir ainda que a dopamina aparece ainda relacionada com RLS, como já referido, é considerado uma comorbilidade da FM. (Wierwille, 2012)

Ao existir também um défice de dopamina pois a sua neurotransmissão encontra-se interrompida pode estar na origem dos sintomas responsáveis da FM. Pode - se assim hipotizar que a FM é caracterizada por apresentar baixos níveis de dopamina, ainda que sejam superiores quando comparados aos de 5 - HT, que são resultantes de fatores genéticos ou quando a pessoa se encontra exposta a ambientes stressantes.

A origem da FM apesar de ainda ser desconhecida, sabe - se que se encontra relacionada com o SNC. O stress por sua vez encontra - se na base do aparecimento da FM, devido aos reduzidos níveis de 5 - HT no organismo. (Karlsson et al., 2015)

Em farmacocinética os genes podem - se classificar consoante as enzimas para onde codificam podem assim ser para enzimas de metabolização de fase I, de fase II ou de ação celular.

O citocromo P450 constitui uma importante fonte de variabilidade na farmacocinética e ainda na resposta aos fármacos. (Zanger & Schwab, 2013)

Os genes do citocromo P450 irão influenciar os níveis de fármaco no organismo e por conseguinte a sua disponibilidade. A família de genes CYP são as que codificam para as enzimas que metabolizam para um maior número de fármacos aconselhados na FM. Sendo que as variações nos genes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 são as de maior importância para a FM, dado que o seu tratamento recorre maioritariamente a AD, relaxantes muscular e anticonvulsionantes/antiepilépticos. (Pratt et al., 2017; Zhou, Liu, & Chowbay, 2009)

De lembrar que apesar de existirem diversas classes de fármacos que podem ser utilizadas na FM os que se encontram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) fazem parte dos anticonvulsivantes/antiepilépticos e dos AD, nomeadamente dos IRSN.

V.1. Enzimas de Metabolização Fase I

Existem dois tipos de reações de metabolização são as de fase I sendo consideradas catabólicas, onde se inclui a oxidação, redução, hidrólise ou hidroxilação e as de fase II também conhecidas por reações de conjugação. As enzimas de fase I são responsáveis pelas modificações químicas que ocorrem nos fármacos enquanto as enzimas de fase II encontram - se envolvidas na conjugação dos metabolitos do fármaco ativo. (Ko, Wong, Wu, & Chen, 2016)

Dentro das CYP as que são consideradas enzimas oxidativas devido às suas propriedades são: CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. (Alonso-Navarro, Jiménez-Jiménez, & García-Agúndez, 2006; Hernández & Marín, 2017)

A maioria dos fármacos é metabolizada predominantemente no fígado nomeadamente pelas enzimas do citocromo P450, também conhecida pela grande família “CYP”, que formam um sistema bastante complexo de metabolização de diversos fármacos. Uma vez que os genes do grupo CYP são bastante polimórficos podem assim originar um metabolismo reduzido, ausente ou até aumentado do fármaco. (Pratt et al., 2017)

As enzimas CYP são consideradas como uma superfamília em que se distinguem entre si pela sequência de aminoácidos, sensibilidade a inibidores e a agentes indutores. Foram deste modo distinguidas cerca de 74 famílias de genes CYP, das quais três se destacam porque estão envolvidas na metabolização de fármacos no fígado são elas: CYP1, CYP2 e CYP3. (Rang et al., 2012)

Assim como a maioria dos fármacos são metabolizados no fígado, a sua metabolização irá depender de cada indivíduo e das suas características que assim irá influenciar o efeito farmacológico de cada fármaco. (Alonso-Navarro et al., 2006)

Desta forma os indivíduos podem ser classificados consoante a sua metabolização em:

- I. Metabolizadores Lentos (ML)
- II. Metabolizadores Normais (MN)
- III. Metabolizadores Intermédios (MI)
- IV. Metabolizadores Ultra-rápidos (MU)

De acordo, com a figura 21 permite identificar que os indivíduos se podem caracterizar consoante o tipo de metabolismo. Os ML irão apresentar uma concentração do fármaco no organismo ao longo do tempo superior à concentração dentro da margem terapêutica segura enquanto os MU apresentam uma concentração inferior à margem terapêutica. Por sua vez, os MN e MI terão uma concentração dentro da margem terapêutica pelo que são considerados como metabolizadores seguros. (Nagele & Liggett, 2011)

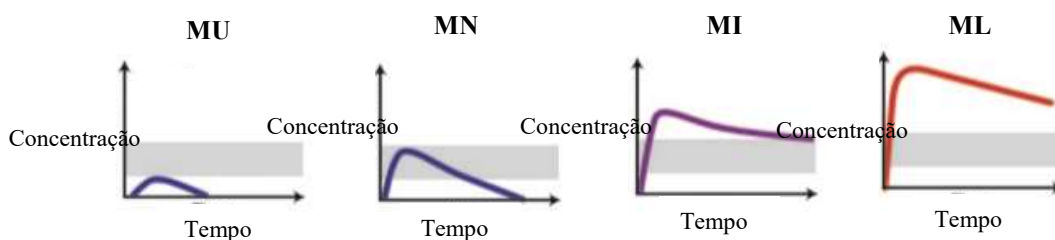


Figura 21 - Diferentes tipos de Metabolizadores Adaptado de (Nagele & Liggett, 2011)

Para se conseguir classificar as pessoas de acordo com a sua metabolização é necessário conhecer o seu perfil genético para uma caracterização adequada. (Webster & Belfer, 2016)

A maioria dos fármacos recomendados para a terapêutica da FM são metabolizados pela vias CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. (Pratt et al., 2017)

O estudo farmacogenético envolvendo as enzimas de metabolização de fase II e de ação celular não está desenvolvido pelo que nesta monografia não iremos abordar.

V.1.1. CYP1A2

O gene CYP1A2 localiza - se no cromossoma 15q24.1. (Zanger & Schwab, 2013)

De acordo com estudos realizados até ao momento a CYP1A2 metaboliza uma grande variedade de fármacos, nomeadamente a ciclobenzaprina e a amitriptilina, medicamentos utilizados na terapêutica da FM. Sendo que o primeiro é considerado um relaxante muscular e o segundo um ADT. Segundo o mesmo estudo fazem parte do gene CYP1A2 cerca de 15 alelos variáveis. (Zhou et al., 2009)

Um dos fármacos que é comumente utilizado na terapêutica da FM é a Duloxetina, a mesma é metabolizada por enzimas CYP2D6 e CYP1A2, sendo que esta última é a de maior importância na metabolização da Duloxetina. É eliminada maioritariamente pela via de metabolismo da CYP1A2. (Chan, New, Ho, & Chan, 2011; Hsu, 2011; Knadler, Lobo, Chappell, & Bergstrom, 2011; Skinner et al., 2003)

A CYP1A2 é induzida através de hidrocarbonetos poliaromáticos que se encontram presentes no fumo do tabaco. A cafeína pode assim competir com os fármacos que sejam metabolizados pela CYP1A2. Acredita - se que os fatores ambientais também apresentam influência nas diferenças interindividuais relativamente à atividade e expressão da CYP1A2. (Sikka, Magauran, Ulrich, & Shannon, 2005)

O alelo CYP1A2*1 é considerado como um alelo do tipo selvagem (*Wild - Type*). Os alelos *3, *4, *5 e *6 apresentavam uma alteração dos aminoácidos tendo sido detetado pela primeira vez numa população francesa ainda que em baixa frequência. Os alelos *3, *4 e *5 quando expressos apresentam uma diminuição da atividade enzimática pelo que são considerados fenótipos de ML. (Tabela 5) (Zhou et al., 2009)

As variantes *8, *9, *10, *11, *12, *13, *14, *15 e *16 foram detetadas numa população japonesa porém em muito baixa frequência (0.2 - 0.6%). A variante do alelo CYP1A2*11 apresentou uma redução da atividade enzimática bastante significativa sendo considerado um fenótipo do tipo de ML. (Zhou et al., 2009)

Tabela 5 - Alterações nas enzimas de metabolização e atividade. Adaptado de (Zhou et al., 2009)

<u>Designação</u>	<u>Tipo de Mutação</u>	<u>Atividade da enzima</u>
CYP1A2*1	<i>Wild - Type</i>	Normal
CYP1A2*2	Substituição 63 C> G	
CYP1A2*3	Substituição 2385 G> A e 5347 T> C	Diminuída
CYP1A2*4	Substituição 2499 A> T	Diminuída
CYP1A2*5	Substituição 3497 G> A	Diminuída
CYP1A2*6	Substituição 5090 C> T	Diminuída
CYP1A2*7	Substituição 3345 G> A	Diminuída

V.1.2. CYP2C19

O gene que codifica a síntese do CYP2C19 localiza - se no cromossoma 10q23.33. (Alonso-Navarro et al., 2006)

O gene CYP2C19 é considerado altamente polimórfico apresentando uma grande diversidade de alelos nomeadamente 13 variantes alélicas. (Hicks et al., 2013)

A enzima CYP2C19 contribui significativamente para o metabolismo de diversos fármacos incluindo de AD. Esta é responsável pela metabolização dos fármacos em metabolitos ativos. No caso da amitriptilina irá originar a nortriptilina que é considerada uma amina secundária enquanto a amitriptilina é uma amina terciária. (Pratt et al., 2017)

Os alelos são caracterizados consoante o tipo de atividade enzimática que apresentam. O alelo *1 é considerado um alelo selvagem (*Wild - Type*) que se encontra associado a uma atividade enzimática normal e por conseguinte a um fenótipo MN. O alelo *17 caracterizado por c. -806C> T apresenta um aumento da atividade enzimática sendo associado a MU. Porém a variante mais comum sem função é a do alelo *2 caracterizada por c. 681G> A no exão 5 que resulta na alteração de uma proteína não funcional. O alelo *3 caracteriza - se por c. 636 G> A no exão 4. (Tabela 6) (Hicks et al., 2013; Pratt et al., 2017)

As pessoas que sejam consideradas MU CYP2C19 apresentam dois alelos de função aumentada, enquanto os ML para CYP2C19 apresentam dois sem função. (Pratt et al., 2017)

Tabela 6 - Alterações nas enzimas de metabolização, atividade e frequência. Adaptado de (Pratt et al., 2017)

<u>Designação</u>	<u>Tipo de</u>	<u>Atividade</u>	<u>Frequência do alelo</u>		
	<u>Mutação</u>	<u>da Enzima</u>	Caucasiano	Afroamericano	Asiático
CYP2C19*1	<i>Wild - Type</i>	Normal			
CYP2C19*2	Substituição 681G> A	Diminuída	12	15	29 - 35
CYP2C19*3	Substituição 636 G> A	Diminuída	0	1	2 - 9
CYP2C19*17	Substituição -806C> T	Aumentada	21	16	3

O alelo mais comum que se encontra associado ao fenótipo de ML encontra - se no alelo CYP2C19*2 no entanto nalgumas situações também pode aparecer no alelo CYP2C19*3. (Alonso-Navarro et al., 2006)

Entre 3 - 5% da população caucasiana é considerada ML assim como entre 2 - 4% da população africana e 12 - 23 % da população asiática. (Pratt et al., 2017)

De acordo com alguns estudos realizados, a presença de mutações alélicas CYP2C19*2 pode aumentar o risco de desenvolver outras doenças como LES. (Alonso-Navarro et al., 2006)

V.1.3. CYP2D6

O gene CYP2D6 é considerado o gene mais polimórfico dentro da família das CYP, uma vez que apresenta mais de 100 alelos diferentes, localiza - se no cromossoma 22q13.1-2. (Hicks et al., 2013; Pratt et al., 2017; Shipton, 2011; Zanger & Schwab, 2013) O CYP2D6 é responsável pelo metabolismo de inúmeros fármacos nomeadamente de AD e de analgésicos, inclusive da amitriptilina. (Figura 22) As pessoas que sejam consideradas MU CYP2D6 apresentam dois alelos de função

aumentada, enquanto as pessoas que sejam consideradas ML para CYP2D6 apresentam dois alelos indiferenciados, ou seja, sem função, tal como acontece com os ML de CYP2C19. (Pratt et al., 2017)

O alelo CYP2D6*1 é considerado um alelo do tipo selvagem (*Wild - Type*) que está associado à atividade enzimática normal sendo por sua vez considerado um fenótipo de MN. Os alelos CYP2D6*2, *33 e *35 apresentam uma atividade normal sendo considerados fenótipo de MN, enquanto os alelos *3, *4, *5, *6, *7, *8 e *12 incluem uma variante da enzima não funcional, pelo que não apresentam atividade. Por último os alelos *9, *10, *17, *29 e *41 possuem uma enzima com atividade diminuída sendo considerados ML. (Tabela 7) (Pratt et al., 2017; Shipton, 2011; Wu & Yeo, 2011)

Contudo a frequência que cada alelo apresenta em cada população é diferente uma vez que as mesmas diferem entre etnias. Os alelos *3, *4, *5, *6, *41 são mais comuns na população caucasiana, o alelo *17 na população africana ao passo que o alelo *10 é mais frequente na população asiática. (Pratt et al., 2017)

Predominantemente as pessoas consideradas como MI ou ML apresentam cópias dos alelos CYP2D6 diminuídas ou sem função. Sensivelmente 30% da população asiática ou descendentes destes são considerados MI, pelo que na mesma população apenas metade dos alelos CYP2D6 são totalmente funcionais. Pode - se assim concluir que a população asiática é mais propensa a serem MI do que a população caucasiana. Na população africana ocorre um fato semelhante em que apenas metade dos alelos CYP2D6 são considerados funcionais. (Pratt et al., 2017)

Aproximadamente 6 - 10% dos caucasianos europeus e descendentes são considerados ML devido a não apresentarem nenhuma função nos alelos *4, *5.

Cerca de 5 - 14% da população caucasiana, 0 - 5% da população africana e entre 0-1% da população asiática não possuem atividade da CYP2D6 pelo que são considerados ML. (Zhou et al., 2009)

No caso de pessoas que sejam consideradas ML de CYP2D6 apresentam níveis plasmáticos elevados dos ADT em comparação com os indivíduos que sejam fenótipo MN. Nestes casos é aconselhado evitar o uso de fármacos metabolizados pela CYP2D6 e optar por outros fármacos que não sejam metabolizados por esta. Porém outra alternativa considerada é a redução de 50% da dose aconselhada para a população normal e a posterior monitorização do fármaco. (Pratt et al., 2017)

Os alelos do CYP2D6 que sejam MU, apresentam o aumento da taxa de metabolismo fármacos, nomeadamente de ADT, pelo que apresentam menor quantidade

de fármaco ativo e por sua vez disponível o que irá originar uma resposta terapêutica mais fraca. Deve assim ser recomendado um fármaco alternativo que não seja metabolizado pelo CYP2D6 ou então aumentar a dose inicial com posterior monitorização do fármaco. (Pratt et al., 2017)

Independentemente do tipo de metabolização de cada pessoa deve - se evitar o uso concomitante de fármacos que sejam inibidores de CYP2D6, para evitar que ocorram interações perigosas. (Szkutnik-Fiedler et al., 2017)

Tabela 7 - Alterações nas enzimas de metabolização e atividade. Adaptado de (Pratt et al., 2017; Varela et al., 2015)

<u>Designação</u>	<u>Tipo de Mutação</u>	<u>Atividade da Enzima</u>
CYP2D6*1	<i>Wild – Type</i>	Normal
CYP2D6*2	Várias Substituições	Normal
CYP2D6*3	Deleção A 2549	Diminuída
CYP2D6*4	Substituição 1846 G> A	Diminuída
CYP2D6*6	Deleção T1707	Diminuída
CYP2D6*9	Deleção AGA 2613 - 2615	Diminuída
CYP2D6*10	Substituição 100 C> T	Diminuída
CYP2D6*17	Substituição 1023 C> T e 2850 C> T	Diminuída

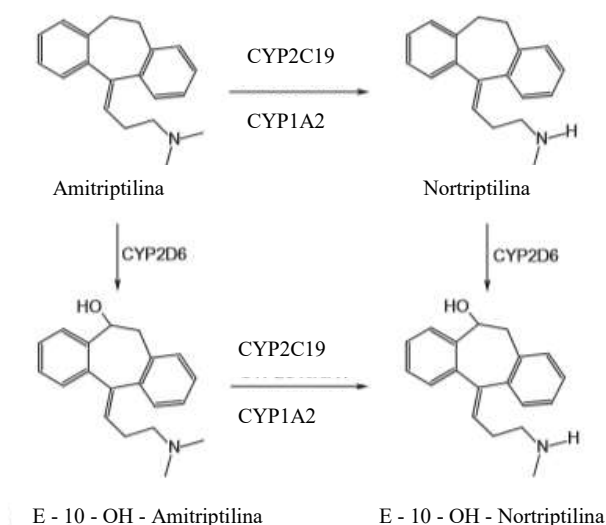


Figura 22 - Metabolismo da Amitriptilina Adaptado de (Zhou et al., 2009)

VI. Conclusão

Na atualidade um dos temas que é recorrentemente abordado é a FM, os seus sintomas, sinais, formas de diagnóstico, fatores que podem estar na sua origem, meios complementares para alívio dos sintomas e que melhorem a qualidade de vida das pessoas que sofram desta patologia.

Nos últimos anos, verificaram - se muitos avanços na tecnologia o que permitiu melhorar o diagnóstico das doenças, bem como, proporcionar - lhes uma melhor qualidade de vida através do alívio dos sintomas e esclarecimento dos mesmos.

A FM apesar de ser uma doença que afeta e compromete a qualidade de vida da pessoa e dos familiares e amigos em redor não causa ataques cardíacos, cancro, problemas físicos nem morte.

Apesar de todas as dificuldades que as pessoas enfrentam no seu quotidiano tem - se verificado um grande esforço por parte dos investigadores e profissionais de saúde para conseguirem obter respostas quanto ao tratamento e poderem minimizar os elevados custos que acarreta.

Cada pessoa com FM é única, pelo que o seu tratamento deve ser o mais individualizado possível e não seguir tendências, para que deste modo consiga obter os melhores resultados.

Cabe um pouco aos profissionais de saúde, aconselharem as pessoas a realizarem algumas atividades que promovam o alívio dos sintomas para além da terapêutica farmacológica.

Nos últimos anos tem - se verificado um grande avanço na compreensão da FM, no seu mecanismo assim como nas doenças que estão associadas à mesma, pelo que promove uma melhor adaptação, tanto a nível da terapêutica farmacológica como da terapêutica não farmacológica

Ao se complementar a terapêutica da FM com terapêutica não farmacológica beneficia - se os doentes. O seu acompanhamento por parte de profissionais de saúde, a prática de exercício físico moderado e adaptado a cada pessoa, a compreensão por parte de familiares e amigos acaba por permitir às pessoas com FM, adaptarem - se melhor às suas novas limitações físicas.

No entanto ainda existem terapêuticas alternativas, em que os resultados não se podem generalizar a todas as pessoas com FM, pois nem todas reagem da mesma maneira perante as atividades, nem apresentam os mesmos sintomas.

Todavia a prática de exercício físico, a educação do doente e a TCC apresentam evidências positivas e quando combinadas são bastante vantajosas para os doentes. São respetivamente consideradas como as terapêuticas não farmacológicas, que exibem melhores resultados na diminuição da dor assim como no bem - estar das mesmas.

Ainda é recomendado, a pessoas com FM que pratiquem exercícios, para o treino da postura, pois os mesmos permitem reduzir a dor, assim como de movimentos de relaxamento dos músculos. (Partnership, 2015)

A terapêutica não farmacológica da FM, deve assim ser complementada com terapêutica farmacológica. Apesar de existirem diversas classes de fármacos que podem ser utilizados na FM, nem todos estão assim aprovados na maioria dos países.

Existem classes de fármacos, que ainda não apresentam resultados fidedignos para que possam ser utilizados com segurança, dado que os seus mecanismos de ação ainda não se encontram totalmente esclarecidos, e que os mesmos permitam melhorar eficazmente os sintomas característicos da FM.

Os fármacos que se encontram aprovados pela FDA para o tratamento da FM são: a Pregabalina, a Duloxetina e o Milnaciprano.

Porém, existem outros que dentro das classes de fármacos, que são recomendadas para o tratamento da FM e que permitem aliviar os sintomas desta patologia. Existem fármacos que apesar de serem utilizados para outras patologias e pertencerem a outras classes podem ser utilizados na FM com resultados bastante satisfatórios.

Todavia, o uso destes deve ser feito com alguma precaução e sempre com a supervisão médica. Dado que os resultados são limitados quanto à sua eficiência e tal como todos os medicamentos tem uma série de efeitos adversos associados.

A terapêutica farmacológica da FM, não recorre apenas a uma classe de medicamentos, mas sim a duas ou mais conjuntamente. Os ISRSs, não devem ser tomados individualmente, pois podem agravar os sintomas da FM pelo que deste modo, devem ser tomados juntamente com outros ADT ou benzodiazepinas.

Os antidepressivos permitem assim inibir a recaptção da 5 - HT e NA, o que traz benefícios na FM pois as pessoas apresentam défice das mesmas. Ao haver assim uma inibição da 5 - HT e NA permite o alívio da dor, da fadiga e ainda melhorar os distúrbios de sono.

Contudo, deve - se ter em atenção que os sintomas da FM são bastante abrangentes e como tal, nem todos os fármacos são benéficos para todas as pessoas. Pelo que o tratamento deve ser assim individualizado à pessoa e aos sintomas que a mesma

apresente pelo que o estudo da farmacogenética é cada vez mais importante para se conseguir individualizar a terapêutica.

A farmacogenética, constitui uma área de bastante interesse, no sentido em que se consiga avaliar quais são as alterações genéticas de cada pessoa e a maneira de como a mesma irá responder à administração dos fármacos. Porém, ainda se torna uma área bastante complexa em que por vezes não existe conhecimento suficiente.

Relativamente à FM, os fármacos que estão aprovados pela FDA para o tratamento da mesma, são metabolizados pelas enzimas da família CYP, que fazem parte das enzimas de metabolização da fase I, apesar de existirem as enzimas de metabolização de fase II e de ação celular. As enzimas de metabolização de fase I são responsáveis por oxidação, redução, hidrólise ou hidroxilação dos fármacos. Porém, as enzimas de metabolização de fase II e de ação celular não se encontram ainda muito estudadas relativamente a esta patologia, pelo que não foram abordadas.

Apesar de existirem diversas enzimas nesta família CYP, a maioria destes fármacos é metabolizado pela CYP1A2, CYP2C19 e CYP2D6. Nestas enzimas, existem determinados polimorfismos que se manifestam de formas diferentes e são caracterizados consoante o metabolismo que apresentem. Os diferentes polimorfismos, ainda apresentam frequência diferente consoante a população em estudo, pelo que varia dependendo da etnia.

Consoante o metabolismo que as pessoas apresentem podem assim ser caracterizados por ML, MN, MI ou MU. Contudo recomenda - se a não utilização de dois fármacos que sejam metabolizados pela mesma enzima, no caso de a pessoa ser considerada um ML, de modo a que sejam evitadas interações perigosas uma vez que nestes casos ocorre a acumulação de fármaco no organismo.

A CYP1A2 é responsável pela metabolização dos fármacos ciclobenzaprina, amitriptilina e duloxetina. Estas duas últimas também são metabolizadas pela CYP2D6. Porém no caso da duloxetina é eliminada predominantemente pela CYP1A2.

O gene CYP2D6 é considerado o mais polimórfico uma vez que apresenta cerca de 100 alelos diferentes. O alelo *1 independentemente do gene é considerado o alelo selvagem, *Wild Type*, em que é característico de um fenótipo de MN. Cada alelo irá apresentar diferentes alterações enzimáticas e com base nessas alterações permite caracterizar os fenótipos de acordo com o seu metabolismo.

Futuramente, é importante o estudo de maior número de polimorfismos, que estejam associados à FM e que assim possam suportar o tratamento o mais individualizado a

cada pessoa, de modo a que tenham o menor número de contra indicações e efeitos adversos.

VII. Referências Bibliográficas

- Ablin, J., Fitzcharles, M. A., Buskila, D., Shir, Y., Sommer, C., & Häuser, W. (2013). Treatment of fibromyalgia syndrome: Recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013. <http://doi.org/10.1155/2013/485272>
- Ablin, J. N., & Buskila, D. (2013). Fibromyalgia syndrome - Novel therapeutic targets. *Maturitas*, 75(4), 335–340. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.05.004>
- Ablin, J. N., & Buskila, D. (2015). Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 29(1), 20–28. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.018>
- Acta Reumatológica Portuguesa. (2013), 27. Obtido de http://www.actamedicaportuguesa.com/info/apresentacoes_simposio/05_HelenaCanhao.pdf
- Alcantara Montero, A., & Sanchez Carnerero, C. I. (2016). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Semergen*, 318–328. <http://doi.org/10.1016/j.semerng.2016.07.016>
- Alok, R., Das, S. K., Agarwal, G. G., Salwahan, L., Srivastava, R., & Asthana, A. (2014). Practical utility of cognitive behaviour therapy in patients of fibromyalgia. *Indian Journal of Rheumatology*, 9, S64. <http://doi.org/10.1016/j.injr.2014.10.199>
- Alonso-Navarro, H., Jiménez-Jiménez, F. J., & García-Agúndez, J. A. (2006). Papel del polimorfismo genético CYP2C19 en los efectos adversos a fármacos y en el riesgo para diversas enfermedades. *Medicina Clínica*, 126(18), 697–706. <http://doi.org/10.1157/13088772>
- Andrade, A., Steffens, R. de A. K., Vilarino, G. T., Sieczkowska, S. M., & Coimbra, D. R. (2017). Does volume of physical exercise have an effect on depression in patients with fibromyalgia? *Journal of Affective Disorders*, 208, 214–217. <http://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.003>

- Andrés, A. (2009). About the author. *Measuring Academic Research*. <http://doi.org/10.1016/B978-1-84334-528-2.50014-X>
- Ángel García, D., Martínez Nicolás, I., & Saturno Hernández, P. J. (2016). «Abordaje clínico de la fibromialgia: síntesis de recomendaciones basadas en la evidencia, una revisión sistemática». *Reumatología Clínica*, 12(2), 65–71. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.06.001>
- Argoff, C. E., Emir, B., Whalen, E., Ortiz, M., Pauer, L., & Clair, A. (2016). Pregabalin Improves Pain Scores in Patients with Fibromyalgia Irrespective of Comorbid Osteoarthritis. *Pain Medicine*, 17(11), 2100–2108. <http://doi.org/10.1093/pm/pnw098>
- Arnold, L. M. (2007). Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Medicine*, 8(SUPPL. 2). <http://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00178.x>
- Arnold, L. M., Crofford, L. J., Mease, P. J., Burgess, S. M., Palmer, S. C., Abetz, L., & Martin, S. A. (2008). Patient perspectives on the impact of fibromyalgia. *Patient Education and Counseling*, 73(1), 114–120. <http://doi.org/10.1016/j.pec.2008.06.005>
- Bai, Y., Guo, Y., Wang, H., Chen, B., Wang, Z., Liu, Y., ... Li, Y. (2014). Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a Meta-analysis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 34(4), 381–391. [http://doi.org/10.1016/S0254-6272\(15\)30037-6](http://doi.org/10.1016/S0254-6272(15)30037-6)
- Barsante Santos, A. M., Burti, J. S., Lopes, J. B., Scazufca, M., Pasqual Marques, A., & Pereira, R. M. R. (2010). Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain in community-dwelling elderly subjects living in São Paulo, Brazil. *Maturitas*, 67(3), 251–255. <http://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.006>
- Bastos, J. L. N., Pires, E. D., Silva, M. L., Araújo, F. L. B. de, & Silva, J. R. T. (2013). Effect of acupuncture at tender points for the management of fibromyalgia syndrome: A case series. *JAMS Journal of Acupuncture and Meridian Studies*, 6(3), 163–168. <http://doi.org/10.1016/j.jams.2013.02.001>
- Bennett, R. M. (2016). Pain management in fibromyalgia. *Pain Management*, 6(4), 313–316. <http://doi.org/10.2217/pmt-2016-0026>

- Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., ... Matucci-Cerinic, M. (2010). Prevalence of fibromyalgia: A survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 39(6), 448–453. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.12.003>
- Buskila, D., Atzeni, F., & Sarzi-Puttini, P. (2008). Etiology of fibromyalgia: The possible role of infection and vaccination. *Autoimmunity Reviews*, 8(1), 41–43. <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2008.07.023>
- Calandre, E. P., Rico-Villademoros, F., & Slim, M. (2015). An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(9), 1347–1368. <http://doi.org/10.1517/14656566.2015.1047343>
- Calcagno, C., Lobatto, M. E., Robson, P. M., & Millon, A. (2016). Of rodents and humans: a comparative review of the neurobehavioral effects of early life SSRI exposure in preclinical and clinical research, 28(10), 1304–1314. <http://doi.org/10.1002/nbm.3369>.Three
- Cervantes-Coste, G., Sánchez-Castro, Y. G., Orozco-Carroll, M., Mendoza-Schuster, E., & Velasco-Barona, C. (2009). Inhibition of surgically induced miosis and prevention of postoperative macular edema with nepafenac. *Clinical Ophthalmology*, 3(1), 219–226. <http://doi.org/10.2147/OPTH.S4820>
- Chakr, R. M. da S., Brenol, C., Ranzolin, A., Bernardes, A., Dalosto, A. P., Ferrari, G., ... Xavier, R. M. (2016). As decisões de tratamento com DMARD na artrite reumatoide parecem ser influenciadas pela fibromialgia. *Revista Brasileira de Reumatologia*, (x x), 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.11.004>
- Chan, C. Y., New, L. S., Ho, H. K., & Chan, E. C. Y. (2011). Reversible time-dependent inhibition of cytochrome P450 enzymes by duloxetine and inertness of its thiophene ring towards bioactivation. *Toxicology Letters*, 206(3), 314–324. <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.07.019>
- Chen, W., Ennes, H. S., McRoberts, J. A., & Marvizon, J. C. (2017). Mechanisms of μ -opioid receptor inhibition of NMDA receptor-induced substance P release in the rat spinal cord. *Neuropharmacology*. <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.014>

- Chinn, S., Caldwell, W., & Gritsenko, K. (2016). Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Current Pain and Headache Reports*, 20(4), 1–10. <http://doi.org/10.1007/s11916-016-0556-x>
- Circular Normativa: N°11/DSCS/DPCD. (2008). Programa Nacional de Controlo da Dor. *Direção Geral de Saúde*, 1–6. Obtido de http://www.aped-dor.org/images/documentos/controlo_da_dor/Programa_Controlo_da_Dor.pdf
- Clauw, D. J. (2009). Fibromyalgia: An Overview. *American Journal of Medicine*, 122(12 SUPPL.), S3–S13. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.006>
- Clauw, D. J. (2014). Fibromyalgia. *Jama*, 311(15), 1547. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Clauw, D. J., & Crofford, L. J. (2003). Chronic widespread pain and fibromyalgia: what we know, and what we need to know. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 17(4), 685–701. [http://doi.org/10.1016/S1521-6942\(03\)00035-4](http://doi.org/10.1016/S1521-6942(03)00035-4)
- Cleere, D. W. (2010). a Clinical Update, XVIII(May), 203–211.
- Collado-Mateo, D., Dominguez-Muñoz, F. J., Adsuar, J. C., Garcia-Gordillo, M. A., & Gusi, N. (2017). Effects of Exergames on Quality of Life, Pain, and Disease Effect in Women With Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.02.011>
- Cording, M., Derry, S., Phillips, T., Moore, R. A., & Wiffen, P. J. (2015). Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(5). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD008244.pub3>
- Coutaux, A. (2017). Non-pharmacological treatments for pain relief: TENS and acupuncture. *Joint Bone Spine*. <http://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.02.005>
- Derry, S., Cording, M., Pj, W., Law, S., Phillips, T., & Ra, M. (2016). Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON, (9). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011790.pub2>. www.cochranelibrary.com

- Dwarkasing, J. T., Witkamp, R. F., Boekschoten, M. V., Ter Laak, M. C., Heins, M. S., & van Norren, K. (2016). Increased hypothalamic serotonin turnover in inflammation-induced anorexia. *BMC Neuroscience*, 17(1), 26. <http://doi.org/10.1186/s12868-016-0260-0>
- Fan, A., Pereira, B., Tournadre, A., Tatar, Z., Malochet-Guinamand, S., Mathieu, S., ... Dubost, J. J. (2017). Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 47(1), 129–132. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.01.005>
- FDA. (2004). Cymbalta (duloxetine hydrochloride) capsules. Obtido de <http://pi.lilly.com/us/cymbalta-pi.pdf>
- Fink, L., & Lewis, D. (2017). Exercise as a Treatment for Fibromyalgia: A Scoping Review. *The Journal for Nurse Practitioners*, 13(8), 546–551.e2. <http://doi.org/10.1016/j.nurpra.2017.06.018>
- Fitzcharles, M. A., Ste-Marie, P. A., Gamsa, A., Ware, M. A., & Shir, Y. (2011). Opioid use, misuse, and abuse in patients labeled as fibromyalgia. *American Journal of Medicine*, 124(10), 955–960. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.05.031>
- George, H. M. (2016). Abordagem Diagnóstica da Fibromialgia. *Direção Geral da Saúde*, 17, 1–4.
- Gilpin, H. R., Keyes, A., Stahl, D. R., Greig, R., & McCracken, L. M. (2017). Predictors of Treatment Outcome in Contextual Cognitive and Behavioral Therapies for Chronic Pain: A Systematic Review. *The Journal of Pain*. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.04.003>
- Gonzalez Gonzalez, J., del Teso Rubio, M. del M., Waliño Paniagua, C. N., Criado-Alvarez, J. J., & Sanchez Holgado, J. (2015). Symptomatic pain and fibromyalgia treatment through multidisciplinary approach for primary care. *Reumatología clínica*, 11(1), 22–6. <http://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.03.005>
- Gore, M., Tai, K. S., Zlateva, G., Bala Chandran, A., & Leslie, D. (2011). Clinical characteristics, pharmacotherapy, and healthcare resource use among patients with diabetic neuropathy newly prescribed pregabalin or gabapentin. *Pain Practice*, 11(6), 528–539. <http://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00450.x>

- Grady K.M., Severn A.M. & Eldridge P.R. (2002). *Key Topics in Chronic Pain*. Second Edition (2002)
- Hakim, A. J., Keer, R., & Grahame, R. (2010). *Hypermobility, fibromyalgia and chronic pain*. Churchill/Livingstone Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3005-5.00015-X>
- Hannon, H. E., & Atchison, W. D. (2013). Omega-conotoxins as experimental tools and therapeutics in pain management. *Marine Drugs*, 11(3), 680–699. <http://doi.org/10.3390/md11030680>
- Harstall, C., & Ospina, M. (2003). How Prevalent Is Chronic Pain? *International Association for the Study of Pain*, 11(2), 1–4. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2010.07.002>
- Hassett, A. L., & Gevirtz, R. N. (2009). Nonpharmacologic Treatment for Fibromyalgia: Patient Education, Cognitive-Behavioral Therapy, Relaxation Techniques, and Complementary and Alternative Medicine. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 35(2), 393–407. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.05.003>
- Häuser, W., Urrútia, G., Tort, S., Üçeyler, N., & Walitt, B. (2013). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010292>
- Hernández, L., & Marín, K. (2017). Interacciones medicamentosas de los anticonvulsivantes de primera línea con antipsicóticos y/o antidepresivos. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 26(2), 78–84. <http://doi.org/10.1016/j.reper.2017.05.005>
- Heymann, R. E., Paiva, E. S., Martinez, J. E., Helfenstein, M., Rezende, M. C., Provenza, J. R., ... Souza, E. J. R. (2017). New guidelines for the diagnosis of fibromyalgia. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 57(S 2), 467–476. <http://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.002>
- Hicks, J. K., Swen, J. J., Thorn, C. F., Sangkuhl, K., Kharasch, E. D., Ellingrod, V. L., ... Stingl, J. C. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 93(5), 402–408.

<http://doi.org/10.1038/clpt.2013.2>

Hsu, E. S. (2011). Acute and Chronic Pain Management in Fibromyalgia: Updates on Pharmacotherapy. *American Journal of Therapeutics*, 18(6), 487–509. <http://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181d6b6d4>

Huang, S. H. K. (2000). Rheumatology: 7. Basics of therapy. *Cmaj*, 163(4), 417–423.

Isaacs, D. J. (2006). Acta Reumatológica Portuguesa. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 31(1), 53–54. Obtido de <http://www.spreumatologia.pt>

Jay, G. W., & Barkin, R. L. (2015). Fibromyalgia. *Disease-a-Month*, 61(3), 66–111. <http://doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.01.002>

Jiao, J., Davis Iii, J. M., Cha, S. S., Luedtke, C. A., Vincent, A., & Oh, T. H. (2015). Association of rheumatic diseases with symptom severity, quality of life, and treatment outcome in patients with fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology*, 9742(November), 1–8. <http://doi.org/10.3109/03009742.2015.1052553>

Karlsson, B., Burell, G., Anderberg, U.-M., & Svärdsudd, K. (2015). Cognitive behaviour therapy in women with fibromyalgia: A randomized clinical trial. *Scandinavian Journal of Pain*, 9, 11–21. <http://doi.org/10.1016/j.sjpain.2015.04.027>

Kia, S., & Choy, E. (2017). Update on Treatment Guideline in Fibromyalgia Syndrome with Focus on Pharmacology. *Biomedicines*, 5(2), 20. <http://doi.org/10.3390/biomedicines5020020>

Kim, S. C., Landon, J. E., & Lee, Y. C. (2015). Patterns of health care utilization related to initiation of amitriptyline, duloxetine, gabapentin, or pregabalin in fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*, 17(1), 18. <http://doi.org/10.1186/s13075-015-0530-8>

Knadler, M. P., Lobo, E., Chappell, J., & Bergstrom, R. (2011). Duloxetine: Clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics*, 50(5), 281–294. <http://doi.org/10.2165/11539240-000000000-00000>

- Ko, T. M., Wong, C. S., Wu, J. Y., & Chen, Y. T. (2016). Pharmacogenomics for personalized pain medicine. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*, 54(1), 24–30. <http://doi.org/10.1016/j.aat.2016.02.001>
- Kraus, M. B., Wie, C. S., Gorlin, A. W., Wisenbaugh, E. S., & Rosenfeld, D. M. (2015). CASE REPORT Painful Ejaculation with Cyclobenzaprine: A Case Report and Literature Review, 343–345. <http://doi.org/10.1002/sm2.93>
- Latorre-Santiago, D., & Torres-Lacomba, M. (2017). Fibromyalgia and Therapeutic exercise . Qualitative systematic review. *Revista Internacional de Medicina y Ciencias de la Actividad Física y el Deporte*, 17(65), 183–204.
- Lawson, K. (2017). A Brief Review of the Pharmacology of Amitriptyline and Clinical Outcomes in Treating Fibromyalgia. *Biomedicines*, 5(2), 24. <http://doi.org/10.3390/biomedicines5020024>
- Lee, E. J., & Warden, S. (2016). The effects of acupuncture on serotonin metabolism. *European Journal of Integrative Medicine*, 8(4), 355–367. <http://doi.org/10.1016/j.eujim.2016.06.022>
- Lee, K. E. (2010). Milnacipran for Treatment of Fibromyalgia : A Review of Clinical Trials, 20(3), 229–234.
- Lee, Y. H., & Song, G. G. (2016). Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology International*, 36(5), 663–672. <http://doi.org/10.1007/s00296-016-3468-5>
- Lera, S., Gelman, S. M., López, M. J., Abenoza, M., Zorrilla, J. G., Castro-Fornieles, J., & Salamero, M. (2009). Multidisciplinary treatment of fibromyalgia: Does cognitive behavior therapy increase the response to treatment? *Journal of Psychosomatic Research*, 67(5), 433–441. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.01.012>
- Li, F., Chin, C., Wangsa, J., & Ho, J. (2012). Excretion and metabolism of milnacipran in humans after oral administration of milnacipran hydrochloride. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(9), 1723–1735. <http://doi.org/10.1124/dmd.112.045120>

- Liu, Y., Qian, C., & Yang, M. (2016). Treatment Patterns Associated with ACR-Recommended Medications in the Management of Fibromyalgia in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 22(3), 263–271. <http://doi.org/10.18553/jmcp.2016.22.3.263>
- López-Roig, S., Pastor, M.-Á., Peñacoba, C., Lledó, A., Sanz, Y., & Velasco, L. (2016). Prevalence and predictors of unsupervised walking and physical activity in a community population of women with fibromyalgia. *Rheumatology International*, 36(8), 1127–1133. <http://doi.org/10.1007/s00296-016-3508-1>
- MacLean, A. J., & Schwartz, T. L. (2015). Tramadol for the treatment of fibromyalgia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 15(5), 469–475. <http://doi.org/10.1586/14737175.2015.1034693>
- Maizels, M., & McCarberg, B. (2005). Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *American Family Physician*, 71(3), 483–490.
- Manuscript, A. (2008). NIH Public Access. *Growth (Lakeland)*, 23(1), 1–7. <http://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Marchesini Stival, R. S., Cavaleiro, P. R., Stasiak, C., Galdino, D. T., Hoekstra, B. E., & Schafranski, M. D. (2014). Acupuncture in fibromyalgia: a randomized, controlled study addressing the immediate pain response. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*, 54(6), 431–436. <http://doi.org/10.1016/j.rbre.2014.06.002>
- Marcus, D. a, Cope, D. K., Deodhar, A., & Payne, R. (2009). An Atlas of Investigation and Management CHRONIC PAIN An Atlas of Investigation and Management. *Patient Management*.
- Marques, A. P., Santo, A. de S. do E., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). A prevalência de fibromialgia: atualização da revisão de literatura. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(4), 356–363. <http://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.10.004>
- Martínez, C., Blanco, G., García-Martín, E., & José, J. A. (2006). Farmacogenómica clínica de CYP2C8 y CYP2C9: Conceptos generales y aplicación al uso de AINE. *Farmacia Hospitalaria*, 30(4), 240–248. [http://doi.org/10.1016/S1130-6343\(06\)73982-4](http://doi.org/10.1016/S1130-6343(06)73982-4)

Mccarberg, B. H., & Clauw, D. J. (2009). *Fibromyalgia*.

Mcnaughton, J. L. (2009). Clinical Review. *Canadian Family Physician*, 55, 789–796.

Mease, P. J., Dundon, K., & Sarzi-Puttini, P. (2011). Pharmacotherapy of fibromyalgia. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 25(2), 285–297. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2011.01.015>

Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., & Wiffen, P. J. (2015). Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011824>

Mpt, L., Rac, H., Pj, W., Lunn, M. P. T., Hughes, R. A. C., & Wiffen, P. J. (2014). Duloxetine for treating painful neuropathy , chronic pain or fibromyalgia (Review) Duloxetine for treating painful neuropathy , chronic pain or fibromyalgia, (1). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD007115.pub3>. Copyright

Nagele, P., & Liggett, S. B. (2011). Genetic variation, β -blockers, and perioperative myocardial infarction. *Anesthesiology*, 115(6), 1316–27. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182315eb2>

NDA20067, F. (2011). Center for Drug Evaluation and, 0–29.

Nicholson, L. (2011). *Acute Pain Management. Resident Resources*.

Nishishinya, B., Urrutia, G., Walitt, B., Rodriguez, A., Bonfill, X., Alegre, C., & Darko, G. (2008). Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy. *Rheumatology*, 47(12), 1741–1746. <http://doi.org/10.1093/rheumatology/ken317>

O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32–48. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>

Offenbächer, M., Kohls, N., Walker, L., Hermann, C., Hägle, B., Jäger, N., ... Haas, J. P. (2016). Functional limitations in children and adolescents suffering from

- chronic pain: validation and psychometric properties of the German Functional Disability Inventory (FDI-G). *Rheumatology International*, 36(10), 1439–1448. <http://doi.org/10.1007/s00296-016-3504-5>
- Ofluoglu, D., Berker, N., G??ven, Z., Canbulat, N., Yilmaz, I. T., & Kayhan, ??nder. (2005). Quality of life in patients with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 24(5), 490–492. <http://doi.org/10.1007/s10067-004-1068-3>
- Olivier, B., Van Wijngaarden, I., & Soudijn, W. (1997). *Serotonin receptors and their ligands. Pharmacochimistry Library*.
- Padín Galea, J. M., Fernández-Aceñero, M. J., & de la Fuente, J. L. M. (2017). Characteristics of patients with fibromyalgia. *The Foot*, 32(October 2016), 27–29. <http://doi.org/10.1016/j.foot.2017.04.001>
- Pain, C. P. (2008). Global Year Against Pain in Women. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*, 22(1), 90–1. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD003766>
- Palmer, R. H., Periclou, a., & Banerjee, P. (2010). Milnacipran: a selective serotonin and norepinephrine dual reuptake inhibitor for the management of fibromyalgia. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2, 201–220. <http://doi.org/10.1177/1759720X10372551>
- Papadopoulou, D., Fassoulaki, A., Tsoulas, C., Siafaka, I., & Vadalouca, A. (2016). A meta-analysis to determine the effect of pharmacological and non-pharmacological treatments on fibromyalgia symptoms comprising OMERACT-10 response criteria. *Clinical Rheumatology*, 35(3), 573–586. <http://doi.org/10.1007/s10067-015-3144-2>
- Partnership, N. F. (2015). Guía al fibromialgia.
- Perez, T. E., Mealey, K. L., Grubb, T. L., Greene, S. A., & Court, M. H. (2016). Tramadol metabolism to O-desmethyl tramadol (M1) and N-desmethyl tramadol (M2) by dog liver microsomes: Species comparison and identification of responsible canine cytochrome P-450s (CYPs). *Drug Metabolism and Disposition*, 44(December), 1963–1972. <http://doi.org/10.1124/dmd.116.071902>

- Pj, W., Derry, S., & Ra, M. (2016). Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review), (12). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD006044.pub4.www.cochranelibrary.com>
- Poole, J. L., & Siegel, P. (2016). Effectiveness of Occupational Therapy Interventions for Adults With Fibromyalgia: A Systematic Review. *American Journal of Occupational Therapy*, 71(1), 7101180040p1. <http://doi.org/10.5014/ajot.2017.023192>
- Pratt, V., Mcleod, H., Dean, L., & Malheiro, A. (2017). Medical Genetics Summaries. *Medical Genetics Summaries*, (Md), 1–327. <http://doi.org/10.1007/s00439-006-0262-6>
- Quartilho, M. J. R. (2004). Manuel João R. Quartilho.
- Rang H.P., Dale M.M., Riter J.M., Flower R.J. & Henderson G. (2012). Rang & Dale *Farmacologia (2012)*. Tradução da 7ª edição.
- Rice, A. S. (2008). *Clinical Pain Mangement: Chronic Pain. Pain*.
- Romeyke, T., Noehammer, E., Scheuer, H. C., & Stummer, H. (2017). Severe forms of fibromyalgia with acute exacerbation of pain : costs , comorbidities , and length of stay in inpatient care, 317–325.
- Roth, B. L. (2006). *The Serotonin Receptors. Molecular Pharmacology*. <http://doi.org/10.1007/978-1-59745-080-5>
- Salaffi, F., Mozzani, F., Draghessi, A., Atzeni, F., Catellani, R., Ciapetti, A., ... Sarzi-Puttini, P. (2016). Identifying the symptom and functional domains in patients with fibromyalgia: Results of a cross-sectional Internet-based survey in Italy. *Journal of Pain Research*, 9, 279–286. <http://doi.org/10.2147/JPR.S100829>
- Saúde, O. M. de. (1993). Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. *Porto Alegre: Artes Médicas*, 351. <http://doi.org/10.1590/S1516-44461999000200014>

- Sauer, K., Kemper, C., & Glaeske, G. (2011). Fibromyalgia syndrome: Prevalence, pharmacological and non-pharmacological interventions in outpatient health care. An analysis of statutory health insurance data. *Joint Bone Spine*, 78(1), 80–84. <http://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.05.003>
- Schaefer, C. P., Adams, E. H., Udall, M., Masters, E. T., Mann, R. M., Daniel, S. R., ... Silverman, S. L. (2016). Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States. *The Open Rheumatology Journal*, 10(1), 109–121. <http://doi.org/10.2174/1874312901610010109>
- Schatman, M. E. (2012). Interdisciplinary Chronic Pain Management: International Perspectives. *Pain Clinical Updates (IASP)*, (7), 1–6.
- Schröder, A., Ørnbøl, E., Jensen, J. S., Sharpe, M., & Fink, P. (2017). Long-term economic evaluation of cognitive-behavioural group treatment versus enhanced usual care for functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research*, 94, 73–81. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.01.005>
- Schwab, M. (2017). Pharmacogenomics of adme and personalized medicine – Where do we stand? *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 32(1), S15. <http://doi.org/10.1016/j.dmpk.2016.10.072>
- Seeley Rod, Stephens Trent, Tate Philip (2008) *Anatomia & Fisiologia*. (2008) Oitava Edição
- Senderovich, H., & Jeyapragasan, G. (2017). Is there a role for combined use of gabapentin and pregabalin in pain control? Too good to be true? *Current Medical Research and Opinion*, 0(0), 1–14. <http://doi.org/10.1080/03007995.2017.1391756>
- Shipley, M. (2010). Chronic widespread pain and fibromyalgia syndrome. *Medicine*, 38(4), 202–204. <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2009.12.009>
- Shipton, E. A. (2011). Pharmacogenomics in acute pain. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 1(3), 117–122. <http://doi.org/10.1016/j.tacc.2011.03.001>
- Sikka, R., Magauran, B., Ulrich, A., & Shannon, M. (2005). Bench to Bedside: Pharmacogenomics, adverse drug interactions, and the cytochrome P450 system.

- Academic Emergency Medicine*, 12(12), 1227–1235.
<http://doi.org/10.1197/j.aem.2005.06.027>
- Sil, S., Arnold, L. M., Lynch-Jordan, A., Ting, T. V., Peugh, J., Cunningham, N., ... Kashikar-Zuck, S. (2014). Identifying treatment responders and predictors of improvement after cognitive-behavioral therapy for juvenile fibromyalgia. *Pain*, 155(7), 1206–1212. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2014.03.005>
- Skinner, M. H., Kuan, H. Y., Pan, A., Sathirakul, K., Knadler, M. P., Gonzales, C. R., ... Wise, S. D. (2003). Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 73(3), 170–177. <http://doi.org/10.1067/mcp.2003.28>
- Smith, B., Peterson, K., & Fu, R. (2011). Drug Class Review Drugs for Fibromyalgia. *Oregon Health & Science University*, (April), 1–86.
- Smith, H. S., & Barkin, R. L. (2011). Fibromyalgia Syndrome: A Discussion of the Syndrome and Pharmacotherapy. *Disease-a-Month*, 57(5), 248–285. <http://doi.org/10.1016/j.disamonth.2011.02.001>
- Smith, M. T., & Moore, B. J. (2012). Pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 13(10), 1527–1533. <http://doi.org/10.1517/14656566.2012.687373>
- Spa, M. (2002). Current experience with 5-HT 3 receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics Of North America*, 28, 319–328. [http://doi.org/10.1016/S0889-857X\(01\)00014-X](http://doi.org/10.1016/S0889-857X(01)00014-X)
- Syndrome, C. F. (2007). *Alternative Treatments for Fibromyalgia*.
- Syndrome, M. (2004). Clinical Updates. *Journal of general internal medicine*, 19(s1), 14–15. http://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2004.S1003_3.x
- Szcutnik-Fiedler, D., Grabowski, T., Balcerkiewicz, M., Michalak, M., Pilipczuk, I., Wyrowski, Ł., ... Grześkowiak, E. (2017). The influence of a single and chronic administration of venlafaxine on tramadol pharmacokinetics in a rabbit model. *Pharmacological Reports*, 69(3), 555–559.

<http://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.01.027>

Te, C., Derry, S., Pj, W., & Ra, M. (2017). Gabapentin for fibromyalgia pain in adults (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON, (1). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD012188.pub2.www.cochranelibrary.com>

Thieme, K., Mathys, M., & Turk, D. C. (2017). Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *Journal of Pain*, 18(7), 747–756. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.006>

Üçeyler, N., Sommer, C., Walitt, B., & Häuser, W. (2013). Anticonvulsants for fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10). <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010782>

Uhlig, T. (2012). Tai Chi and yoga as complementary therapies in rheumatologic conditions. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 26(3), 387–398. <http://doi.org/10.1016/j.berh.2012.05.006>

Vallejo, M. A., Ortega, J., Rivera, J., Comeche, M. I., & Vallejo-Slocker, L. (2015). Internet versus face-to-face group cognitive-behavioral therapy for fibromyalgia: A randomized control trial. *Journal of Psychiatric Research*, 68, 106–113. <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.06.006>

Walitt, B., Nahin, R. L., Katz, R. S., Bergman, M. J., & Wolfe, F. (2015). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 national health interview survey. *PLoS ONE*, 10(9), 1–16. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0138024>

Walitt, B., Urrútia, G., MB, N., SE, C., & Häuser, W. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), N.PAG-N.PAG 1p. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011735.www.cochranelibrary.com>

Wallace, D. J., & Wallace, J. B. (2003). A short guide to Fibromyalgia, vii,1.

Waylonis, G. W., & Heck, W. (1992). Fibromyalgia Syndrome. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 71(6), 343–348.

<http://doi.org/10.1097/00002060-199212000-00006>

- Webster, L. R., & Belfer, I. (2016). Pharmacogenetics and Personalized Medicine in Pain Management. *Clinics in Laboratory Medicine*, 36(3), 493–506. <http://doi.org/10.1016/j.cll.2016.05.007>
- Wierwille, L. (2012). Fibromyalgia: Diagnosing and managing a complex syndrome. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, 24(4), 184–192. <http://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2011.00671.x>
- Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., Aldington, D., Cole, P., Rice, A. S., ... Kalso, E. A. (2013). Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*, (11), CD010567. <http://doi.org/10.1002/14651858.CD010567.pub2>
- Williams, D. A., & Kratz, A. L. (2016). Patient-Reported Outcomes and Fibromyalgia. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 42(2), 317–332. <http://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.01.009>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., ... Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319–329. <http://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wu, A. H. B., & Yeo, K.-T. J. (2011). *Molecular and Translational Medicine Series Editors. Pharmacogenomic testing in Current Clinical Practice*. <http://doi.org/10.1007/978-1-60761-283-4>
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, 138(1), 103–141. <http://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
- Zhou, S.-F., Liu, J.-P., & Chowbay, B. (2009). Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metabolism Reviews*, 41(2), 89–295. <http://doi.org/10.1080/03602530902843483>